Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und
Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Postoperative Immunsuppression

Eine vergleichende Studie über die Effekte von Spinal- und Halothan-Anaesthesie auf die Immunkompetenz chirurgischer Patienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
EKKEHARD CHRISTOPH JEHLE
aus Neckarhausen

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0125

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und
Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Postoperative Immunsuppression

Eine vergleichende Studie über die Effekte von Spinal- und Halothan-Anaesthesie auf die Immunkompetenz chirurgischer Patienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
EKKEHARD CHRISTOPH JEHLE
aus Neckarhausen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Bockhorn

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	1
2.	Patienten, Methoden, Materialien	4
2.1	Patienten	4
2.2	Methoden	5
2.2.1	Anaesthesie-Verfahren	5
2.2.2	Blutentnahmezeiten	6
2.2.3	Differential-Blutbild	6
2.2.4	LTT/MLC-Test	7
2.2.4.1	Lymphocytenseparation	7
2.2.4.2	Zählen der Lymphocyten	8
2.2.4.3	Einfrieren der Lymphocyten	8
2.2.4.4	Auftauen der Lymphocyten	8
2.2.4.5	Lymphocyten-Stimulatoren	9
2.2.4.6	Inkubation und Stimulation	10
2.2.4.7	Liquid-scintillation-counting	11
2.2.5	Serumspiegel-Bestimmungen von Immunglobulinen und Complement	11
2.2.6	Statistisches Verfahren	12
2.3	Materialien und Geräte	13
2.3.1	Laborchemikalien	13
2.3.2	Geräte	14
3.	Ergebnisse	16
3.1	Vorbemerkung	16
3.2	Differential-Blutbild	16
3.2.1	Relative Lymphocytenzahl	16
3.2.2	Absolute Lymphocytenzahl	18
3.3	Lymphocyten-Transformations-Test	20
3.3.1	Stimulation mit Pool-Lymphocyten (MLC)	20
3.3.2	Stimulation mit PHA	22
3.3.3	Stimulation mit PWM	24
3.4	Immunglobuline	26
3.4.1	Serumspiegel von Ig G	26
3.4.2	Serumspiegel von Ig A	28

		Seite
3.4.3	Serumspiegel von Ig M	30
3.5	Complement-System	32
3.5.1	Serumspiegel von C_3	32
3.5.2	Serumspiegel von C_4	34
4.	Diskussion	36
4.1	Immunologische Grundlagen	36
4.1.1	Unspezifische Immunmechanismen	36
4.1.2	Spezifische Immunmechanismen	37
4.2	Rückblick	38
4.2.1	Infektionen und Tumorwachstum im Tierversuch	38
4.2.2	Immunkompetenz von Anaesthesisten	39
4.3	Spezielle immunologische Parameter	41
4.3.1	Lymphocytenzahl	41
4.3.2	Lymphocyten-Transformations-Test (LTT)	42
4.3.3	Andere Untersuchungen an Leukocyten und sonstigen Zellen	45
4.3.3.1	Mitose, Motilität, Vitalität, Phagocytose	45
4.3.3.2	Migrations-Inhibitions-Test	46
4.3.3.3	Plaque-Test nach JERNE	47
4.3.3.4	Haut-Tests, Hauttransplantate	48
4.3.3.5	Cell-mediated Cytotoxicity	48
4.3.4	Immunglobuline	49
4.3.5	Complement-System	52
4.4	Rolle des Cortisols	53
4.5	Klinische Bedeutung und Ausblick	56
5.	Zusammenfassung	58
6.	Literaturverzeichnis	60

1. Einleitung

Es ist in der klinischen Medizin eine altbekannte, seit Jahrzehnten beobachtete Tatsache, daß chirurgische Patienten in der unmittelbar postoperativen Phase sehr stark infektionsgefährdet sind (8, 45, 71, 127, 131, 143). Während die Ursachen dafür früher vor allem in der postoperativen Immobilisation der Patienten, den Elektrolytstörungen und der praktisch obligaten Kontamination der Operationswunden gesehen wurden (8), kam in den letzten Jahren ein grundlegend neuer Aspekt hinzu: Es wurde die Hypothese aufgestellt, mitverantwortlich für die hohe postoperative Infektions-Frequenz sei die durch das chirurgische Trauma, durch die für die Narkose verwandten Agentien oder durch das Zusammenwirken beider Faktoren ausgelöste Immunsuppression.
Bestärkt wurde diese These durch klinische Beobachtungen, daß nach chirurgischen Eingriffen Tumoren plötzlich Wachstum und Metastasierung zeigten (35, 72, 143), bzw. nach chirurgischen Eingriffen die Letalität am Primärtumor erhöht war (4, 17). Denn ausgehend vom Konzept, daß Immunkompetenz essentiell ist beim Widerstand gegen Malignome (139), und von Beobachtungen, daß bei Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadium das Immunsystem, speziell die zellgebundene Abwehr, geschwächt war (85, 98, 132), lag es nahe, auch für die postoperative Tumorentwicklung eine Immunsuppression verantwortlich zu machen.

Untersuchungen, die bei jahrelang gegenüber Narkosegasen exponierten amerikanischen Anaesthesisten und Anaesthesie-Schwestern eine signifikant erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate für Malignome, insbesondere des Lymphsystems, ergaben, schienen in eine ähnliche Richtung zu deuten (32, 43).

Umfangreiche Tierversuche und Verlaufsbeobachtungen der verschiedenen immunologischen Parameter bei operierten

Patienten wurden in den letzten Jahren durchgeführt, um die Hypothese zu untermauern, sowohl die postoperativen Infektionen als auch das postoperative Tumorwachstum seien durch eine operationsbedingt/narkosebedingt geschwächte Immun-Antwort des Körpers verursacht.
Eine Fülle sich in vielen Punkten widersprechender Arbeiten liegt mittlerweile vor.
Je nach Fachzugehörigkeit des Untersuchers lagen die Schwerpunkte mehr auf den Auswirkungen der Anaesthesie oder des chirurgischen Traumas. Fast alle dieser Arbeiten hatten jedoch mit demselben Problem zu kämpfen. Sie konnten letztendlich nicht zwischen den Effekten der Narkose und denen des chirurgischen Eingriffs differenzieren.
Die Auswege, die gegangen wurden, nämlich

a) akzidentell traumatisierte Patienten, vor allem Brandopfer, zu untersuchen,
b) Anaesthesisten und OP-Personal, die jahrelang niedrigen Narkosegaskonzentrationen ausgesetzt waren, hinsichtlich ihrer Immunkompetenz zu testen,
c) menschliches Gewebe und Zellen, vor allem Lymphocyten, in vitro gegenüber Halothan, N_2O, Diaethyl-Aether, Barbituraten, Lokalanaesthetica und anderen Agentien zu exponieren,
d) im Tierversuch die Tiere entweder nur zu narkotisieren oder nur zu traumatisieren,

all diese Ansätze ließen nur bedingt Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim narkotisierten und operierten Patienten zu.

Das Ziel unserer Untersuchung war nun, dadurch, daß bei allen Patienten der Studie das chirurgische Trauma annähernd konstant gehalten wurde, eine Aussage über unterschiedliche Effekte der zwei angewandten Anaesthesietechniken, nämlich der Allgemeinnarkose mit Halothan und der Spinalanaesthesie, treffen zu können.

Als Parameter für die Immunkompetenz untersuchten wir

Lymphocytenzahl, Lymphocyten-Transformation nach Stimulation, Serumspiegel der Complementfraktionen C_3 und C_4 und Serumspiegel der Immunglobuline IgA, IgG, IgM.

In einer parallelen Studie wurden unter denselben Bedingungen Peridural- und Neurolept-Anaesthesie verglichen (96).

2. Patienten, Methoden, Materialien

2.1 Patienten

Unsere Untersuchungen führten wir bei Patienten durch, die sich zwischen November 1978 und März 1979 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Leo Koslowski) einer Herniotomie oder einer Varizenoperation mit Stripping nach BABCOCK unterzogen.
Diese Operationen wurden ausgesucht, da sich aufgrund ihrer Häufigkeit innerhalb kurzer Zeit eine relativ große Patientenzahl erreichen ließ, und da laut CULLEN und van BELLE das chirurgische Trauma dieser beiden Operationen sich entsprechen soll (51).

Tab. 1: Patientendaten

Pat.Nr.	Geschlecht	Alter	Anaesth.-Art	Anaesth.-Dauer	Op.-Art	Op.-Dauer
1	♀	60	spinal	-	Var.	65'
2	♀	57	spinal	-	Var.	60'
3	♂	70	spinal	-	Var.	65'
4	♂	68	spinal	-	Her.	35'
5	♂	28	spinal	-	Her.	40'
6	♂	45	spinal	-	Her.	30'
7	♂	61	spinal	-	Her.	30'
8	♂	37	spinal	-	Her.	40'
9	♂	47	spinal	-	Her.	30'
10	♂	61	spinal	-	Her.	35'
11	♂	34	Haloth.	75'	Var.	65'
12	♂	44	Haloth.	70'	Var.	60'
13	♂	25	Haloth.	140'	Var.	100'
14	♀	61	Haloth.	90'	Var.	80'
15	♀	48	Haloth.	115'	Var.	100'
16	♂	53	Haloth.	105'	Var.	90'
17	♀	21	Haloth.	40'	Her.	25'
18	♂	41	Haloth.	45'	Her.	35'
19	♂	28	Haloth.	40'	Her.	30'
20	♂	45	Haloth.	35'	Her.	30'
21	♂	55	Haloth.	40'	Her.	30'

2.2 Methoden

2.2.1 Anaesthesieverfahren

Die Operationen erfolgten entweder in Allgemeinnarkose mit Halothan oder unter Spinal-Anaesthesie. Die Verwendung der einen oder anderen Narkoseart beim jeweiligen Patienten erfolgte nach klinischen Kriterien oder auf Wunsch des Patienten.
Unabhängig von der angewandten Narkosetechnik wurde den Patienten am Vorabend der Operation ein Benzodiazepin-Präparat (5-10 mg Diazepam, oder 30 mg Flurazepam, oder 5 mg Nitrazepam) oral verabreicht.

Am Operationsmorgen wurde allen Patienten, bevor sie in den Operationstrakt gebracht wurden, auf den Stationen jeweils 0,5 mg Atropin und 1-2 ml Thalamonal® (1 ml Thalamonal® enthält 2,5 mg Droperidol + 0,05 mg Fentanyl) i. m. injiziert; nur in einem Fall wurde statt des Thalamonal® 50 mg Atosil® (Promethazin) verabreicht.

Zur Spinal-Anaesthesie wurden 2 ml Meaverin® 4 % hyperbar (Mepivacain) mittels einer Spinalnadel Yale 22 G 3 1/2 zwischen L3 und L4, oder zwischen L4 und L5 in den Spinalkanal injiziert. Zusätzlich erhielten alle Patienten zur Sedation 5 - 10 mg Valium® (Diazepam); in einem Fall wurden stattdessen 25 mg Ketanest® (Ketamine) verabreicht.

Die Allgemeinnarkosen wurden üblicherweise mit 70 - 100 mg Brevimytal® (Methohexital-Natrium), in 2 Fällen mit 250 mg Trapanal® (Thiopental), in einem Fall mit 20 mg Hypnomidate® (Etomidat) eingeleitet. Zur Relaxation wurden standardisiert 100 mg Succinylcholin zur Intubation, 4 mg Pancuronium-Bromid und 10 mg Flaxedil® (Gallamin) verwendet, in 3 Fällen wurde 1-2 mg Pancuronium nachinjiziert.
Beatmet wurden die Patienten mit einem Engström-Respirator mit einem N_2O/O_2 - Gemisch von 3:1,8 unter Zusatz von 0,5 - 1,0 Volumenprozent Halothan. Bei Ausleitung der Narkose wurden 0,5 - 1 mg Prostigmin® (Neostigmin) und

0,25 - 0,5 mg Atropin appliziert.

Bei allen Patienten wurden zwischen 500 ml und 1500 ml Vollelektrolyt-Lösung (Elomel®) infundiert. Bei keinem der Patienten waren Blutersatz oder volumenwirksame Mittel erforderlich.

Bei allen Patienten war der peri- und postoperative Verlauf komplikationslos.

2.2.2 Blutentnahmezeiten

Um den zeitlichen Verlauf der von uns ausgewählten immunologischen Parameter untersuchen zu können, erfolgten die Blutentnahmen bei den Patienten an 4 genau definierten Zeitpunkten:

- Ztp. 1: praeoperativ, unmittelbar vor Einleitung der Narkose, aber nach der Praemedikation,
- Ztp. 2: unmittelbar postoperativ im Aufwachraum,
- Ztp. 3: am Abend des Operationstages, 6 - 10 Stunden nach der Operation,
- Ztp. 4: am Abend des 5. postoperativen Tages, 120 - 130 Stunden nach der Operation.

2.2.3 Differential-Blutbild

Von jedem Patienten wurden an jedem Untersuchungszeitpunkt Blutausstriche angefertigt und nach der Methode von PAPPENHEIM (97) mit May-Grünwald- und Giemsa-Lösung gefärbt. Anschließend wurden je 200 Leukocyten differenziert. Bei den Patienten, bei denen am Tag vor und am Tag nach der Operation die Leukocytenzahl in der Klinik bestimmt worden war, wurden näherungsweise der praeoperative Wert dem Zeitpunkt 1 und der postoperative Wert dem Zeitpunkt 3 gleichgesetzt und daraus die absoluten Lymphocytenzahlen berechnet.

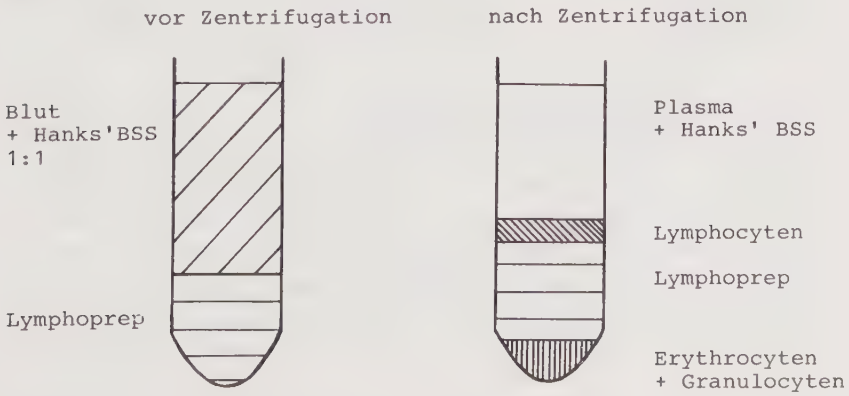
2.2.4 LTT-/MLC-Test

2.2.4.1 Lymphocytenseparation

Nach Venenpunktion wurden den Patienten 50 ml Blut in einer Plastikspritze abgenommen, welche 1 ml Liquemin® (Natrium-Heparinat) als Antikoagulans enthielt.
Alle Laborarbeiten wurden sodann mit sterilem Einmalgerät unter sterilen Bedingungen in einer abgeschlossenen Werkbank, einer sog. "laminar-flow-work-bench", ausgeführt.
Die Lymphocyten-Separation erfolgte leicht modifiziert nach dem von BÖYUM angegebenen Verfahren (13):
Zuerst Verdünnung des Blutes 1:1 mit Hanks'BSS, dann vorsichtiges Überschichten von je 35 ml dieser Verdünnung auf 15 ml Lymphoprep® (einer Zuckerpräparation mit einer definierten Dichte von 1,077 g/ml) in 3 konische 50 ml-Zentrifugenröhrchen. Dabei dürfen sich die beiden Phasen auf keinen Fall vermischen (s.Abb.1). Anschließend werden die Röhrchen bei 20°C 30 min. mit 350 g zentrifugiert.

Aufgrund der verschiedenen Dichtegradienten bildet sich durch das Zentrifugieren eine Fraktion mononuklearer Zellen, erkenntlich an einem milchig-weißen Ring, im mittleren Bereich des Zentrifugenröhrchens zwischen den Ausgangsphasen, während Erythrocyten und polymorphkernige Granulocyten auf den Boden des Röhrchens sedimentieren (s.Abb.1).

Abb.1:



Dann vorsichtiges Abpipettieren der Lymphocytenfraktion, Auffüllen auf 50 ml mit Hanks'BSS, erneutes Zentrifugieren 10 min. mit 200 g, Dekantieren des Überstands, Resuspendieren in Hanks'BSS. Dieser Waschvorgang wird dreimal wiederholt.

2.2.4.2 Zählen der Lymphocyten

Vor dem letzten Zentrifugieren werden mit einer Eppendorf-Pipette 50 µl aus den 50 ml Lymphocytensuspension entnommen und mit 50 µl Trypanblau-Lösung vermischt. In einer Neubauer-Zählkammer (Zählkammer-Inhalt 10 µl) wird dann die Zahl vitaler Lymphocyten, erkennbar an der Nicht-Anfärbbarkeit des Plasmas, bestimmt und daraus die Gesamtzahl der gewonnenen Lymphocyten berechnet.

2.2.4.3 Einfrieren der Lymphocyten

Nach dem letzten Zentrifugieren wird der Überstand verworfen, und das Lymphocytenpellet nacheinander in Lösung 1 (20 % FCS, 80 % RPMI) und Lösung 2 (20 % FCS, 60 % RPMI, 20 % DMSO) suspendiert. Das in Lösung 2 enthaltene Dimethylsulfoxid dient dabei als Membranstabilisator.
Diese Suspension wurde auf mindestens 4 Gefrierröhrchen verteilt, was spätere Kontrolluntersuchungen ermöglichen sollte. So ergaben sich in den Gefrierröhrchen Lymphocytenkonzentrationen von 3×10^6 bis 2×10^7. Anschließend wurden die Röhrchen bei -178°C in flüssigem Stickstoff eingefroren.

2.2.4.4 Auftauen der Lymphocyten

Als auf diese Weise die Lymphocyten aller Probanden zur Verfügung standen, wurden die Lymphocyten im Wasserbad von 37°C aufgetaut, der Inhalt des Gefrierröhrchens dann mit RPMI 1:1 verdünnt, nach 5 min. erneut 1 ml RPMI zugegeben. Nach Aufschütteln und 10-minütigem Zentrifugieren mit 200 g Dekantieren des Überstands und Resuspendieren in 2 ml RPMI.

Daraufhin Zählen der vitalen Lymphocyten in einer Neubauer-Zählkammer mit einem Phasenkontrast-Mikroskop, Berechnung der Gesamtzahl vitaler Lymphocyten, Herstellung einer Suspension von 1 x 10^6 Lymphocyten/ml durch Zugabe von RPMI.

2.2.4.5 Lymphocyten-Stimulatoren

Als unspezifische Lymphocyten-Stimulatoren verwandten wir die üblichen pflanzlichen Stimulatoren Phytohaemagglutinin (PHA) und Pokeweed Mitogen (PWM) (93).
PHA ist ein Extrakt aus einer Bohnenart, Phaseolus vulgaris, dessen mitogene Eigenschaften 1960 von NOWELL entdeckt wurden (104). Die Stimulation der Lymphocyten-Transformation durch PWM, einem Extrakt aus Phytolacca americana, wurde 1964 von FARNES et al. entdeckt (62).
Beide Stimulationsstoffe werden seit Jahren in Standardverfahren der Immunologie eingesetzt (82, 93).

Eine andere Methode der Lymphocyten-Stimulation ist die mit heterologen Lymphocyten, die sog. "Mixed Lymphocyte Culture" (MLC), 1964 erstmals beschrieben von BAIN et al. (6).
Um diese MLC durchführen zu können, gewannen wir auf oben beschriebene Weise von 6 gesunden Freiwilligen Lymphocyten und mischten sie nach der Separation zu einem Lymphocyten-Pool. Nach dem Auftauen wurden diese Pool-Lymphocyten jedoch 30 min. mit 25 µg Mitomycin/ml Zellsuspension bei 37°C im Dunkeln inkubiert. Auf diese Weise bleiben die antigenen Eigenschaften der Pool-Lymphocyten erhalten und somit ihre Fähigkeit, die Probanden-Lymphocyten (sog. responder-cells) zur Transformation zu stimulieren; ihre eigene DNA-Synthese ist aber durch die Mitomycin-Behandlung gehemmt, sodaß sie selbst nicht durch die Probanden-Lymphocyten stimulierbar sind (93).

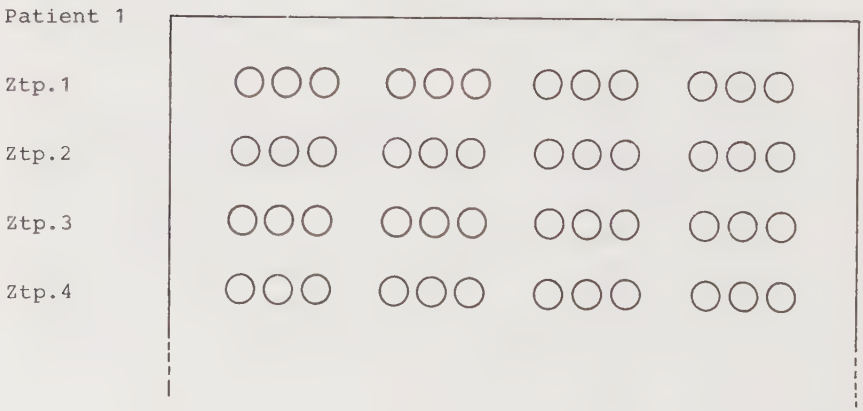
2.2.4.6 Inkubation und Stimulation

Die Stimulation erfolgte in Falcon-Gewebekultur-Platten. Dazu wurden mittels einer Hamilton-Spritze je Stimulations-Ansatz 50 µl der Probanden-Lymphocyten-Lösung ≙ 5×10^4 Responder-Lymphocyten und 50 µl 30 %iges Serum (gewonnen von 6 Freiwilligen, bei 56°C complementinaktiviert, mit RPMI auf 30 % verdünnt unter Zusatz von 1 ml Gentamycin pro 100 ml der 30 %igen Lösung), in die Vertiefungen der Kulturplatte eingebracht.

Als Stimulatoren wurden jeweils entweder 50 µl Pool-Lymphocyten-Lösung ≙ 5×10^4 Stimulator-Zellen oder 50 µl PWM (1:60 verdünnt) oder 50 µl PHA (1:30 verdünnt) zugegeben. Pro Stimulator wurden für jeden Untersuchungs-Zeitpunkt jedes Patienten 3 parallele Ansätze gemacht. Als Kontrolle wurde in jeweils 3 weiteren Ansätzen statt der Stimulatoren 50 µl RPMI zu Responderzellen und Serum zugesetzt. Dies ergab den sog. "autologous"-Wert. So ergaben sich also für jeden Patienten pro Zeitpunkt 12 Kultur-Ansätze, insgesamt also 48 Ansätze pro Patient (s.Abb.2).

Abb.2:

50µl Serum	Serum	Serum	Serum
+ 50µl Resp.-L.	+ Resp.-L.	+ Resp.-L.	+ Resp.-L.
+ 50µl Pool-L.	+ PHA	+ PWM	+ RPMI



Die so beschickten Platten wurden bei 37°C in einer wasserdampfgesättigten Atmosphäre unter Zusatz von 5 % CO_2 5 Tage lang inkubiert. Am Abend des 5. Tages wurden pro Ansatz 1 µCi ^{3}H-Thymidin (spez. Aktivität 20 µCi/mmol) zugesetzt und über Nacht erneut 18 h. inkubiert.

2.2.4.7 Liquid scintillation counting

Nach dieser letzten Inkubation wurde jeder Kulturansatz mit einem Cell-Harvester aus den Kammern der Kulturplatte auf je ein Glasfiber-Filterpapier gesaugt, diese Filter getrocknet und dann in verschraubbare Plastikröhrchen eingebracht. Nach Zugabe von je 2 ml Szintillationsflüssigkeit wurde in einem Liquid-Scintillation-Counter unter Verwendung eines externen Standard die Aktivität in Counts per minute (cpm) gemessen.
Der jeweils mittlere Wert der 3 Parallelbestimmungen wurde dann für die weiteren Berechnungen verwendet. Als Maß für die Lymphocyten-Transformation wurde der Stimulations-Index (SI) berechnet (4):

$$\text{Stim.-Index} = \frac{\text{cpm der Probanden-Lymphoc. + Stimulator}}{\text{cpm der Prob.-Lymphoc. ohne Stim. (autologous)}}$$

Für die statistischen Berechnungen wurden die Stimulations-Indices verwendet.

2.2.5 Serumspiegel-Bestimmungen von Immunglobulinen und Complement

Zur Durchführung der Serumspiegel-Untersuchungen wurde das Blut nach Venenpunktion in 10 ml-Einmalspritzen ohne jeglichen Zusatz aufgezogen, nach dem Gerinnen zentrifugiert und das Serum abpipettiert.
Die quantitative Bestimmung der Complement-Faktoren C_3 und C_4, sowie der Immunglobulin-Fraktionen Ig A, Ig G und Ig M erfolgten nephelometrisch: Zum Serum werden jeweils spezifische Antiseren gegen Ig A, Ig G, Ig M, C_3 oder C_4 zugegeben, welche miteinander reagieren. Die so gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe verursachen eine Lichtstreuung,

welche photometrisch in einem Immunochemistry Analyzer gemessen werden. Das Antiserum muß als heterogenes Gemisch jeder spezifischen Klasse hergestellt werden. Bei der Messung muß es so dosiert werden, daß das System im Hinblick auf die Antigen-Antikörper-Konzentration im Gleichgewicht ist mit vorzugsweise leichtem Antikörper-Überschuß.

2.2.6 Statistisches Verfahren

Die statistischen Berechnungen wurden im Zentrum für medizinische Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt.

Als Statistisches Verfahren wurde ein "Multivarianter Profilvergleich" mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95 % ($p < 0.05$) angewandt (100).

Dabei wurde zuerst der Verlauf i n n e r h a l b der jeweiligen Patientengruppe bezüglich signifikanter Veränderungen überprüft. Anschließend wurden die zwei Patientengruppen m i t e i n a n d e r verglichen und bezüglich Level und Parallelität überprüft.

Diese Auswertung erfolgte sowohl für die Anaesthesie-Gruppen "Spinal-Anaesthesie" und "Halothan-Narkose", wobei innerhalb dieser Gruppen nicht nach Operationsart unterschieden wurde, als auch für die Operationsgruppen "Herniotomie" und "Varizen-Stripping", wobei innerhalb dieser Gruppen nicht nach Anaesthesie-Technik unterschieden wurde.

Da einige Patienten schon vor der letzten Blutentnahme am 5. postoperativen Tag nach Hause entlassen waren und sie daher aus methodischen Gründen ganz aus den statistischen Berechnungen herausgefallen wären, wurden alle oben angeführten Berechnungen auch noch für die ersten 3 Zeitpunkte durchgeführt.

Etwaige Differenzen zwischen den Signifikanzberechnungen für 4 und für 3 Zeitpunkte sind also methodisch bedingt. Im Ergebnisteil wird näher darauf eingegangen.

2.3 Materialien und Geräte

2.3.1 Laborchemikalien

DMSO C_2H_6OS Di-methyl-sulfoxid (Membranstabilisator), getr. max. 0.03 % Wasser, MERCK, Darmstadt

FCS Fetales Kälberserum, Mykoplasmen-getestet, Cat.Nr. 0115, SEROMED, München

Gentamycin Reagent Solution 10 mg/ml ESSEX Chemie, Lucerne, Switzerland

HANKS'B.S.S Balanced Salt Solution, Ca & Mg-free, without Phenol-Red, Cat.Nr. 4175 GIBCO, Glasgow, Scotland

Liquemin Natriumheparinat, Ampullenflasche mit 25000 IE, ROCHE, Grenzach-Wyhlen

Lymphoprep density 1.077 g/ml, 1/3-85, Nr. 002194, NYEGAARD & CO, Oslo, Norway

Mitomycin (pfs) Crystalline (pfs) from Streptomyces caespitosus, Cat.Nr. M 0503, SIGMA Chemie, München

PHA Phytohemagglutinin (M-Form), lyophilized, Cat.Nr. 670-5360, GIBCO Biocult, New York

PWM Pokeweed Mitogen (Barker & Farnes), from Phytolacca americana root, Cat.Nr. 670-5360, GIBCO Biocult, New York

Quickszint 501 Fluoreszenz-Medium, Fluoreszenz-Max. 430 nm Cat.Nr. 16808 ZINSSER

Reagentienkit Ig M bestehend aus Kalibrationsserum, Anti-Serum, Puffer, Verdünnungsmittel, Cat.Nr. 662881 BECKMAN Instruments, München

Reagentienkit Ig G bestehend aus: s.o., Cat.Nr. 662882 BECKMAN Instruments, München

Reagentienkit Ig A	bestehend aus: s.o., Cat.Nr. 662883 BECKMAN Instruments, München
Reagentienkit C_4	bestehend aus: s.o., Cat.Nr. 662884. BECKMAN Instruments, München
Reagentienkit C_3	bestehend aus: s.o., Cat.Nr. 662885, BECKMAN Instruments, München
RPMI	RPMI 1640 (1x) with 25 mM Hepes, with L-Glutamine, Cat.Nr. 1876 GIBCO, Glasgow, Scotland
^{3}H-Thymidin	Methyl-^{3}H-Thymidine, specific activity 5.0 Curies/mmol ≙ 21 mCi/mg, Code TRA 120, AMERSHAM & BUCHLER, Braunschweig
Trypanblau	Trypanblue 0,5 %, solution in 0,85 % saline, Cat.Nr. 16-910-49, FLOW LABORATORIES

Lösung 1	20 % FCS, 80 % RPMI
Lösung 2	20 % FCS, 60 % RPMI, 20 % DMSO

2.3.2 Geräte

ICS Analyser II	Immunochemistry System, BECKMAN Instruments, München
Inkubator	Model 3525 dual chamber CO_2 water-jacketed incubator FORMA SCIENTIFIC, Marietta, Ohio
Laminar-Flow-Workbench	
Liquid-Scintillation-Counter	SEARLE Mark II 6880
Multiple automatic cell harvester	SKATRON, Norway
Zentrifugen	a) GLC-2B DUPONT b) Rotixa K HETTICH
Phasenkontrast-Mikroskop	LEITZ, Wetzlar

Steriles Einmalgerät:	Pipetten, Kulturflaschen, Zentrifugenröhrchen, Gefrierröhrchen, Gewebekultur-Platten, Szintillationsröhrchen

3. Ergebnisse

3.1 Vorbemerkung

Die folgenden Tabellen und Abbildungen geben die Ergebnisse für die zwei Anaesthesie-Gruppen Spinal-Anaesthesie und Halothan-Narkose wider. In den Tabellen sind die Signifikanzberechnungen sowohl für 3, als auch für 4 Zeitpunkte aufgeführt.
In den Abbildungen sind für jeden Parameter die Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen Anaesthesie-Gruppe eingezeichnet, was sich mit dem rechnerischen Verfahren der statistischen Auswertung nicht deckt.
Auf die Berechnungen für die Operationsgruppen Herniotomie und Varizenstripping wird im Text verwiesen.

3.2 Differential-Blutbild

3.2.1 Relative Lymphocyten-Zahl

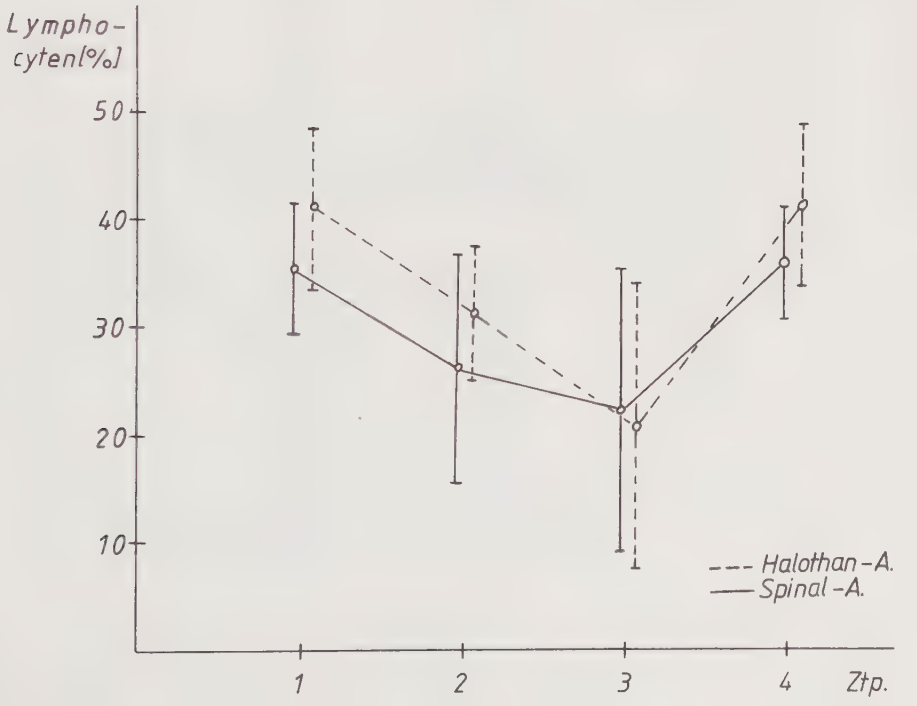
Tab.2: Spinal-Anaesthesie

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Lympho-		34.0	42.0	21.0	-	
cyten		29.0	32.0	30.0	35.0	
in %		37.0	13.0	13.0	37.0	
		45.0	37.0	41.0	43.0	
		33.0	17.0	15.0	30.0	
		34.0	44.0	18.0	-	
		33.0	32.0	11.0	33.0	
		28.0	38.0	24.0	-	
Berechnung	$\bar{x}$	34.1	31.9	21.6	-	
für 3 Ztpe.						$p < 0.024$
n = 8	s	5.2	11.3	9.9	-	spez.1-3
Berechnung	$\bar{x}$	35.4	26.2	22.0	35.6	
für 4 Ztpe.						$p < 0.361$
n = 5	s	6.0	10.5	13.0	4.9	

Tab.3: Halothan-Anaesthesie

	Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Lympho-	50.0	37.0	18.0	44.0	
cyten	27.0	25.0	4.0	25.0	
in %	43.0	41.0	11.0	36.0	
	34.0	23.0	23.0	52.0	
	38.0	28.0	34.0	40.0	
	47.0	33.0	12.0	45.0	
	51.0	35.0	21.0	-	
	38.0	28.0	34.0	40.0	
	45.0	30.0	10.0	45.0	
	45.0	37.0	41.0	43.0	
Berechn. $\bar{x}$	41.8	31.7	20.8	-	$p < 0.001$
f. 3 Zeitp.s	7.5	5.8	12.2	-	spez.1-2,1-3
n = 10					
Berechn. $\bar{x}$	40.8	31.3	20.8	41.1	$p < 0.006$
f. 4 Zeitp.s	7.2	6.1	12.9	7.5	spez.1-2,3-4
n = 9					

Abb.3:



Es läßt sich also ein postoperativer Abfall des relativen Lymphocyten-Anteils mit konsekutivem Wiederanstieg beobachten.
Der Abfall findet von Ztp.1 über Ztp.2 bis Ztp.3 statt, der Wiederanstieg zwischen Ztp.3 und Ztp.4.
Signifikant sind diese Veränderungen bei Berechnung auf 3 Zeitpunkte, sowohl bei Spinal-($p < 0.024$) und Halothan-Anaesthesie ($p < 0.001$), als auch bei Varizen-($p < 0.047$) und Hernien-Operation ($p < 0.005$). Bei Berechnung auf 4 Zeitpunkte zeigt sich nur bei Halothan ($p < 0.006$) und Hernien ($p < 0.022$) eine Signifikanz.
Beim Gruppenvergleich konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Anaesthesien bzw. OP-Gruppen festgestellt werden.

3.2.2 Absolute Lymphocytenzahl

Tab.4: Spinal-A.

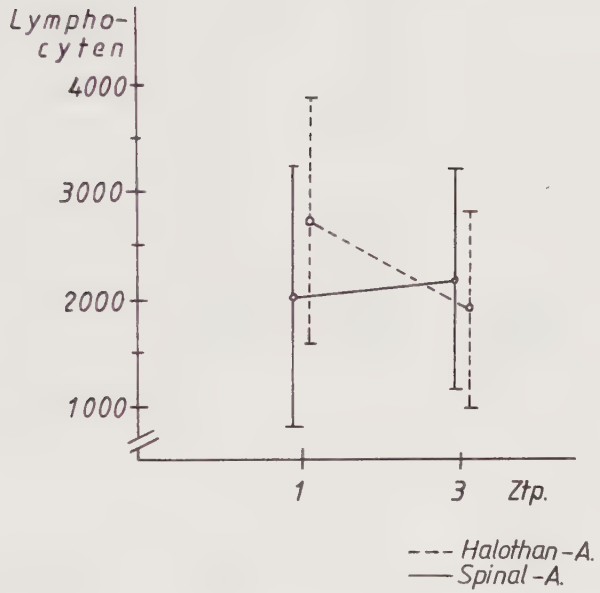
		Ztp.1	Ztp.3
Lympho-		1190	1206
cyten		3420	3192
zahl		1421	2160
	$\bar{x}$	2010.3	2186.0
	s	1226.0	993.5

Eine statistische Berechnung war aufgrund der geringen Gruppengröße nicht möglich.

Tab.5: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.3	
Lympho-		3420	3192	
cyten		4324	1188	
zahl		3268	1995	
		2584	2482	
		1548	682	
		1242	2160	
	$\bar{x}$	2731.0	1949.8	$p < 0.223$
	s	1178.0	901.1	

Abb.4:



Es läßt sich also bei Halothan-Anaesthesie ein post-operativer Abfall der absoluten Lymphocytenzahl beobachten, der genauso wie der Abfall bei Hernien-Op. jedoch nicht signifikant ist. Bei Spinal-A. und Varizen-Op. ändert sich die Lymphocytenzahl nur minimal.
Ein Gruppenvergleich konnte aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht durchgeführt werden.

3.3 Lymphocyten-Transformations-Test

3.3.1 Stimulation mit Pool-Lymphocyten (MLC)

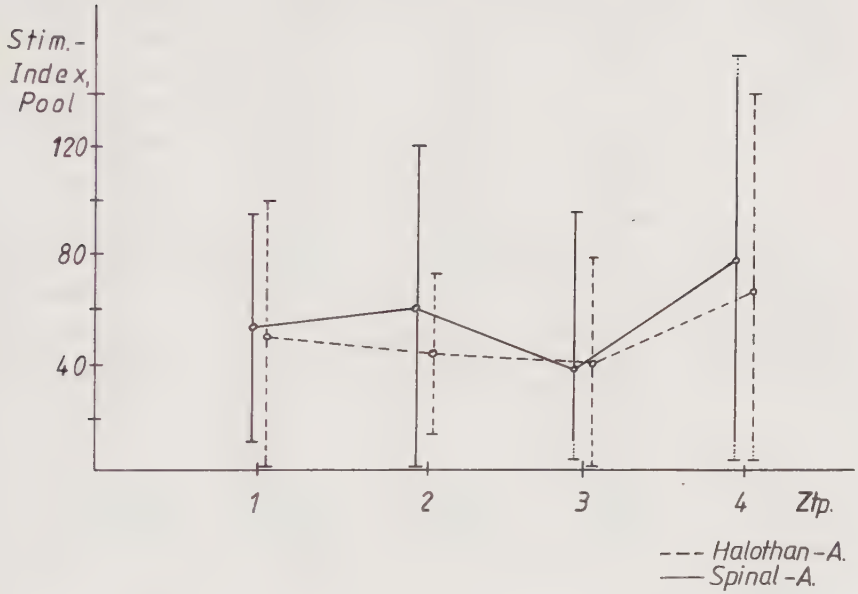
Tab.6: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Stimula-		28.0	155.0	33.0	4.0	
tions -		7.0	6.0	10.0	8.0	
Indices		101.0	136.0	166.0	343.0	
		106.0	62.0	13.0	20.0	
		45.0	37.0	28.0	58.0	
		9.0	10.0	6.0	3.0	
		80.0	17.0	5.0	109.0	
		143.0	73.0	124.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	64.9	62.0	48.1	-	$p < 0.618$
	s	50.1	57.0	61.7	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 7	$\bar{x}$	53.7	60.4	37.3	78.7	$p < 0.210$
	s	42.0	61.4	57.8	122.7	

Tab.7: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Stimula-		60.0	91.0	121.0	204.0	
tions -		40.0	36.0	38.0	-	
Indices		8.0	18.0	2.0	10.0	
		28.0	43.0	33.0	26.0	
		152.0	76.0	68.0	164.0	
		21.0	20.0	22.0	31.0	
		36.0	15.0	8.0	-	
		20.0	9.0	12.0	22.0	
		106.0	62.0	13.0	26.0	
		18.0	39.0	69.0	51.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	48.9	40.9	38.6	-	$p < 0.757$
	s	45.9	27.6	37.3	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	51.6	44.8	42.5	66.8	$p < 0.534$
	s	51.6	29.4	40.5	74.0	

Abb.5:



Es läßt sich also ein postoperativer Abfall der Stimulations-Indices beobachten.
Dieser Abfall erfolgt in der Halothan-Gruppe vom Ztp.1 bis zum Ztp.3; in der Spinal-Gruppe zeigt sich dieser Abfall nach einem leichten Anstieg erst zwischen Ztp.2 und Ztp.3.
In beiden Gruppen steigen die Werte dann bis zum Ztp.4 wieder an, wobei die Endwerte über den praeoperativen Ausgangswerten liegen.
Keine dieser Veränderungen ist jedoch bei der rechnerischen Auswertung signifikant.
Auch zwischen den Anaesthesie-Gruppen ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.
Die Veränderungen im Kurvenverlauf der Operationsgruppen stellen sich entsprechend dar.

3.3.2 Stimulation mit PHA

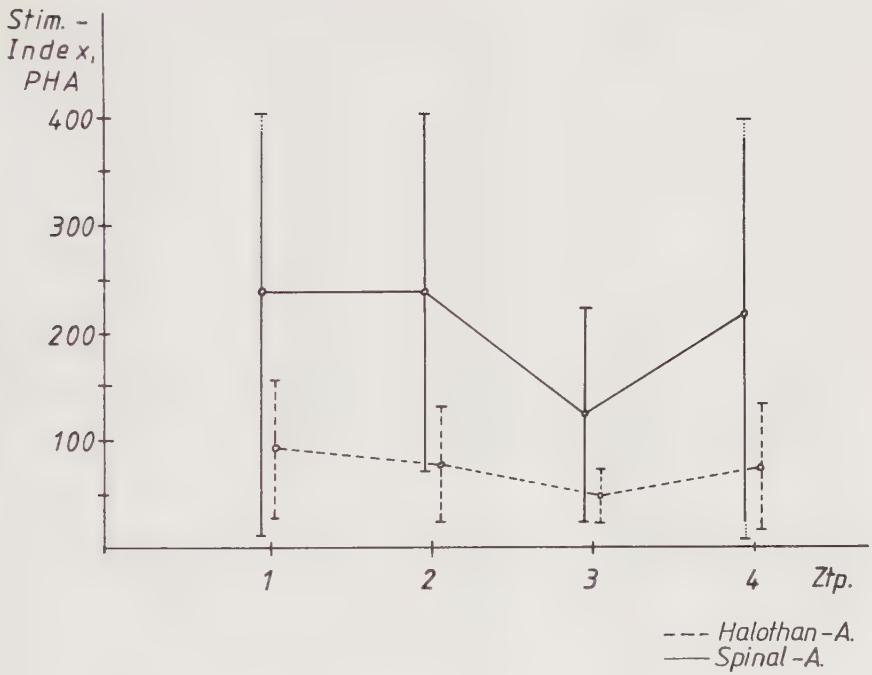
Tab.8: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Stimula-		101.0	496.0	148.0	38.0	
tions -		40.0	22.0	41.0	84.0	
Indices		113.0	94.0	100.0	89.0	
		151.0	190.0	34.0	52.0	
		171.0	176.0	94.0	195.0	
		676.0	332.0	344.0	39.0	
		422.0	360.0	124.0	1052.0	
		330.0	159.0	242.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	250.5	228.6	140.9	-	$p < 0.093$
	s	213.3	155.5	104.9	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 7	$\bar{x}$	239.1	238.6	126.4	221.1	$p < 0.210$
	s	227.2	165.2	104.4	370.3	

Tab.9: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Stimula-		39.0	64.0	65.0	212.0	
tions -		46.0	57.0	27.0	-	
Indices		106.0	105.0	5.0	19.0	
		70.0	76.0	59.0	72.0	
		196.0	47.0	79.0	57.0	
		134.0	82.0	74.0	99.0	
		13.0	49.0	38.0	-	
		27.0	29.0	27.0	50.0	
		151.0	190.0	34.0	52.0	
		24.0	23.0	49.0	33.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	80.6	72.2	45.7	-	$p < 0.249$
	s	62.8	48.1	23.6	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	93.4	77.0	49.0	74.3	$p < 0.165$
	s	63.7	53.7	25.4	60.6	

Abb.6:



Es läßt sich also ein Abfall der Stimulations-Indices, der bei der Spinal-Gruppe von Ztp.1 bis Ztp.3, bei der Halothan-Gruppe zwischen Ztp.2 und Ztp.3 erfolgt, und ein anschließender Wiederanstieg zwischen Ztp.3 und Ztp.4 beobachten. Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant.
Ebensowenig waren signifikante Differenzen zwischen den zwei Anaesthesie-Gruppen zu beweisen.
Auch bei der Aufschlüsselung nach Operationsarten ergab sich weder eine Signifikanz für Abfall und Wiederanstieg innerhalb der Gruppen, noch für Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3.3 Stimulation mit PWM

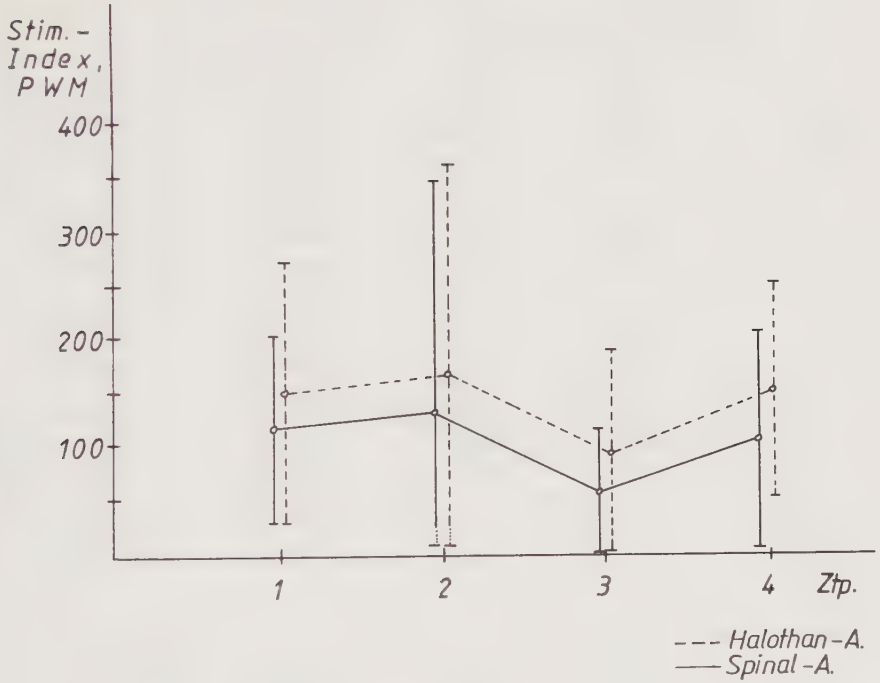
Tab.10: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Stimula-		164.0	37.0	15.0	4.0	
tions -		15.0	28.0	52.0	206.0	
Indices		148.0	146.0	179.0	256.0	
		402.0	614.0	92.0	149.0	
		35.0	40.0	39.0	40.0	
		8.0	14.0	20.0	6.0	
		80.0	70.0	10.0	90.0	
		166.0	109.0	102.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	127.3	132.3	63.6	-	$p < 0.362$
	s	129.0	199.7	57.9	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 7	$\bar{x}$	121.7	135.6	58.1	107.3	$p < 0.230$
	s	138.2	215.4	60.3	99.5	

Tab.11: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Stimula-		177.0	258.0	327.0	306.0	
tions -		57.0	61.0	80.0	-	
Indices		140.0	156.0	12.0	291.0	
		229.0	129.0	88.0	202.0	
		96.0	51.0	71.0	67.0	
		34.0	31.0	28.0	43.0	
		10.0	4.0	5.0	-	
		74.0	56.0	58.0	77.0	
		402.0	614.0	92.0	149.0	
		49.0	68.0	84.0	92.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	126.0	142.8	84.5	-	$p < 0.602$
	s	118.2	181.3	91.0	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	150.1	170.4	95.0	153.4	$p < 0.540$
	s	121.3	194.1	98.1	102.7	

Abb.7:



Es läßt sich in beiden Anaesthesie-Gruppen nach einem leichten Anstieg von Ztp.1 nach Ztp.2 dann von Ztp.2 nach Ztp.3 ein Abfall der Stimulations-Indices beobachten. Anschließend erfolgt ein Wiederanstieg bis zu Ztp.4. Keine dieser Änderungen des Kurvenverlaufs war jedoch signifikant, ebensowenig zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Verläufen der beiden Gruppen. Auch bei der Berechnung für die Operationsgruppen ließen sich keine signifikanten Veränderungen nachweisen.

3.4 Immunglobuline

3.4.1 Serumspiegel von Ig G

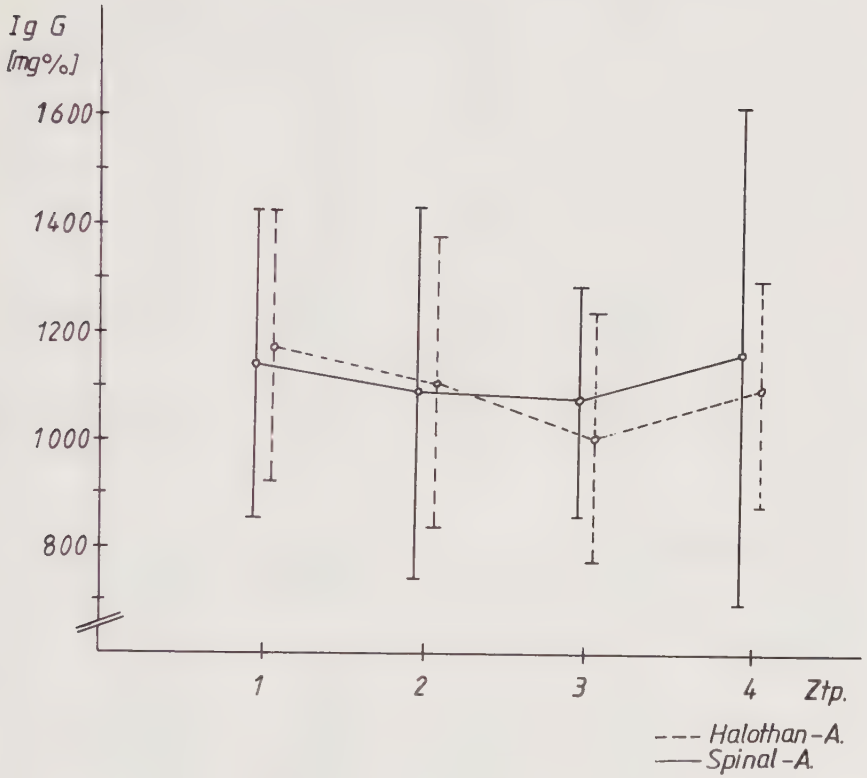
Tab.12: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Ig G		1020.0	1070.0	1090.0	2090.0	
(mg%)		1010.0	977.0	1100.0	1120.0	
		1072.0	1270.0	1020.0	726.0	
		969.0	804.0	1200.0	1080.0	
		1720.0	1830.0	1490.0	1550.0	
		1420.0	1100.0	952.0	942.0	
		892.0	895.0	750.0	789.0	
		1010.0	750.0	997.0	934.0	
		1480.0	901.0	994.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 9	$\bar{x}$	1177.0	1066.3	1065.9	-	$p < 0.397$
	s	287.6	327.8	201.4	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	1139.1	1087.0	1074.9	1153.9	$p < 0.747$
	s	282.4	344.1	213.3	455.1	

Tab.13: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Ig G		1040.0	1010.0	1050.0	991.0	
(mg%)		1340.0	1200.0	1010.0	976.0	
		998.0	978.0	945.0	930.0	
		835.0	869.0	820.0	960.0	
		1170.0	952.0	1120.0	1220.0	
		1090.0	1040.0	601.0	1290.0	
		1030.0	1000.0	993.0	869.0	
		1020.0	883.0	1020.0	-	
		1130.0	1120.0	963.0	880.0	
		1720.0	1830.0	1490.0	1550.0	
		1340.0	1020.0	1180.0	1200.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 11	$\bar{x}$	1155.7	1082.0	1017.0	-	$p < 0.026$
	s	2238.1	265.5	219.7	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	1169.3	1101.9	1017.2	1086.6	$p < 0.080$
	s	246.4	271.1	231.1	220.8	

Abb.8:



Es läßt sich ein Abfall der Serumspiegel von Ig G vom Ztp.1 bis zum Ztp.3 und ein Wiederanstieg zum Ztp.4 beobachten.
Signifikant sind die Veränderungen im Kurvenverlauf jedoch nur bei der Berechnung auf 3 Zeitpunkte der Halothan-Gruppe ($p < 0.026$) und bei Berechnung auf vier Zeitpunkte der Hernien-Gruppe ($p < 0.050$).
Zwischen den zwei Anaesthesie-Gruppen lassen sich ebensowenig wie zwischen den Operations-Gruppen signifikante Unterschiede feststellen.

3.4.2 Serumspiegel von Ig A

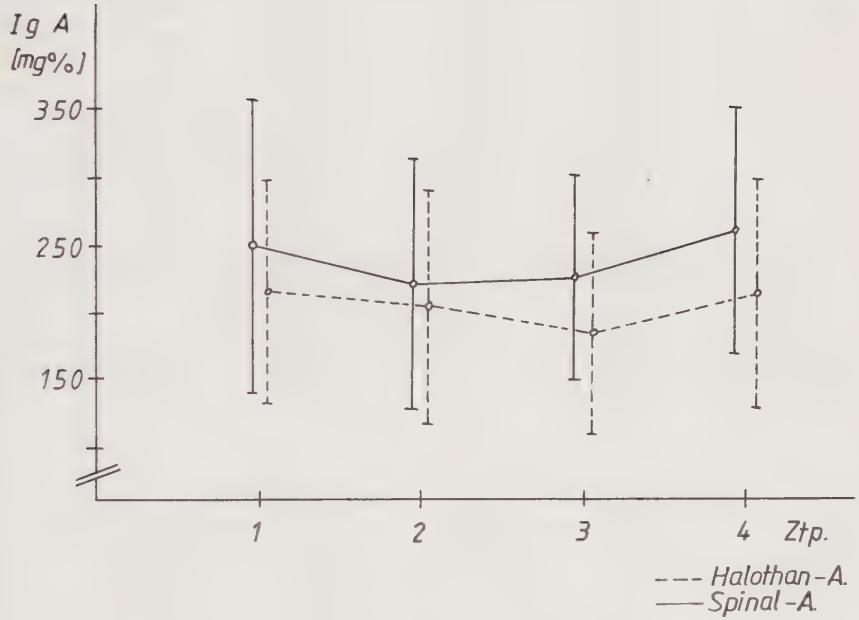
Tab.14: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Ig A		78.0	72.0	102.0	165.0	
(mg%)		201.0	199.0	189.0	201.0	
		315.0	331.0	320.0	358.0	
		262.0	220.0	259.0	304.0	
		353.0	344.0	293.0	317.0	
		414.0	270.0	287.0	399.0	
		165.0	170.0	140.0	161.0	
		198.0	145.0	196.0	197.0	
		280.0	151.0	171.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 9	$\bar{x}$	251.8	211.3	217.4	-	$p < 0.212$
	s	102.9	90.0	75.5	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	248.3	218.9	223.3	262.8	$p < 0.170$
	s	109.4	93.1	78.5	92.8	

Tab.15: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Ig A		154.0	121.0	117.0	147.0	
(mg%)		204.0	192.0	154.0	148.0	
		335.0	320.0	334.0	340.0	
		192.0	220.0	190.0	220.0	
		133.0	106.0	125.0	151.0	
		293.0	281.0	160.0	337.0	
		124.0	115.0	101.0	116.0	
		282.0	211.0	266.0	-	
		191.0	181.0	181.0	185.0	
		353.0	344.0	293.0	319.0	
		163.0	149.0	183.0	171.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 11	$\bar{x}$	220.4	203.6	191.3	-	$p < 0.035$
	s	81.5	82.1	75.4	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	214.2	202.9	183.8	213.4	$p < 0.163$
	s	83.1	86.5	75.1	86.4	

Abb.9:



Bei der Spinal-Anaesthesie-Gruppe läßt sich ein Abfall des Serumspiegels von Ig A zwischen Ztp.1 und Ztp.2 beobachten. Daran schließt sich ein Wiederanstieg zum Ztp.3 und Ztp.4 an. Bei Halothan-Anaesthesie vollzieht sich der Abfall zwischen Ztp.1 und Ztp.3, der Wiederanstieg zwischen Ztp.3 und Ztp.4.
Signifikant sind diese Veränderungen jedoch nur bei den Berechnungen auf 3 Zeitpunkte für Halothan ($p < 0.035$). Zwischen den Anaesthesie-Gruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen, genausowenig zwischen den Op-Gruppen.

3.4.3 Serumspiegel von Ig M

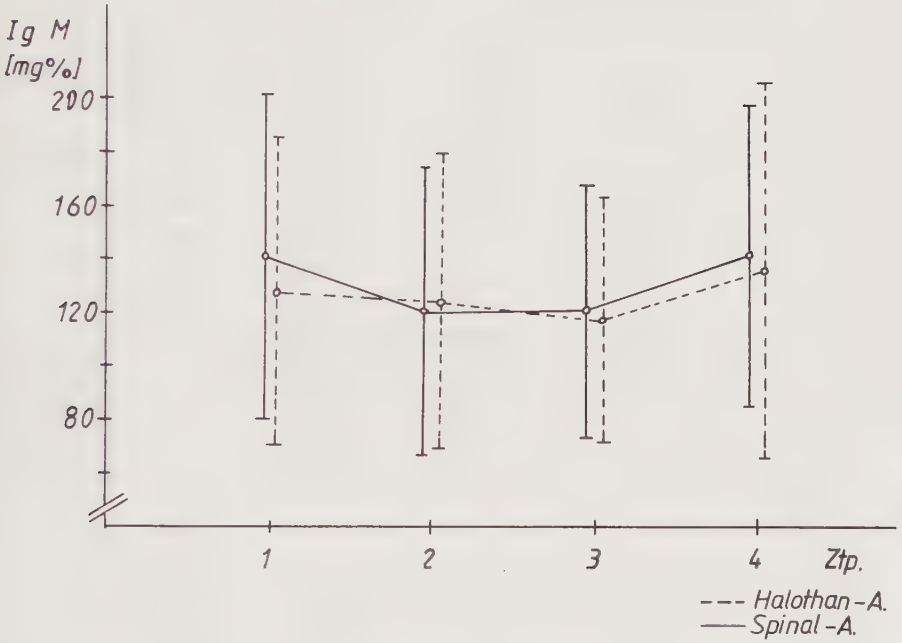
Tab.16: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Ig M		91.0	79.0	71.0	203.0	
(mg%)		53.0	55.0	51.0	50.0	
		100.0	105.0	110.0	88.0	
		124.0	100.0	116.0	134.0	
		223.0	233.0	195.0	217.0	
		201.0	131.0	140.0	137.0	
		138.0	138.0	113.0	131.0	
		190.0	124.0	167.0	174.0	
		340.0	174.0	220.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 9	$\bar{x}$	162.2	126.6	131.4	-	$p < 0.141$
	s	87.0	52.8	55.2	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	140.0	120.6	120.4	141.8	$p < 0.245$
	s	59.7	53.1	47.1	56.0	

Tab.17: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
Ig M		169.0	154.0	150.0	160.0	
(mg%)		86.0	120.0	90.0	140.0	
		88.0	87.0	90.0	83.0	
		73.0	85.0	67.0	80.0	
		68.0	79.0	97.0	77.0	
		93.0	90.0	79.0	121.0	
		218.0	204.0	183.0	292.0	
		110.0	79.0	98.0	-	
		114.0	93.0	85.0	86.0	
		223.0	233.0	195.0	217.0	
		153.0	96.0	145.0	104.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 11	$\bar{x}$	126.7	120.0	116.0	-	$p < 0.241$
	s	55.9	53.7	44.2	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	128.4	124.1	118.1	136.0	$p < 0.492$
	s	58.6	54.8	46.1	70.4	

Abb.10:



Es läßt sich in allen Gruppen ein Abfall der Serumspiegel von Ig M zwischen Ztp.1 und Ztp.2 und weiter bis zu Ztp.3 beobachten. Ebenso kann man in allen Gruppen einen Wiederanstieg zum Ztp.4 erkennen.
Signifikant sind diese Änderungen im Kurvenverlauf jedoch nur bei Hernien-Operationen, und zwar sowohl bei Berechnung auf 3 Zeitpunkte ($p < 0.037$) als auch 4 Zeitpunkte ($p < 0.050$). Zwischen den Anaesthesie-Gruppen ließen sich keine signifikanten Differenzen im Kurvenverlauf feststellen; beim Vergleich zwischen Hernien- und Varizen-Gruppe war zwar ein signifikanter Unterschied im Level nachzuweisen ($p < 0.011$), beide Gruppen verlaufen aber parallel.

3.5 Complement-System

3.5.1 Serumspiegel von C_3

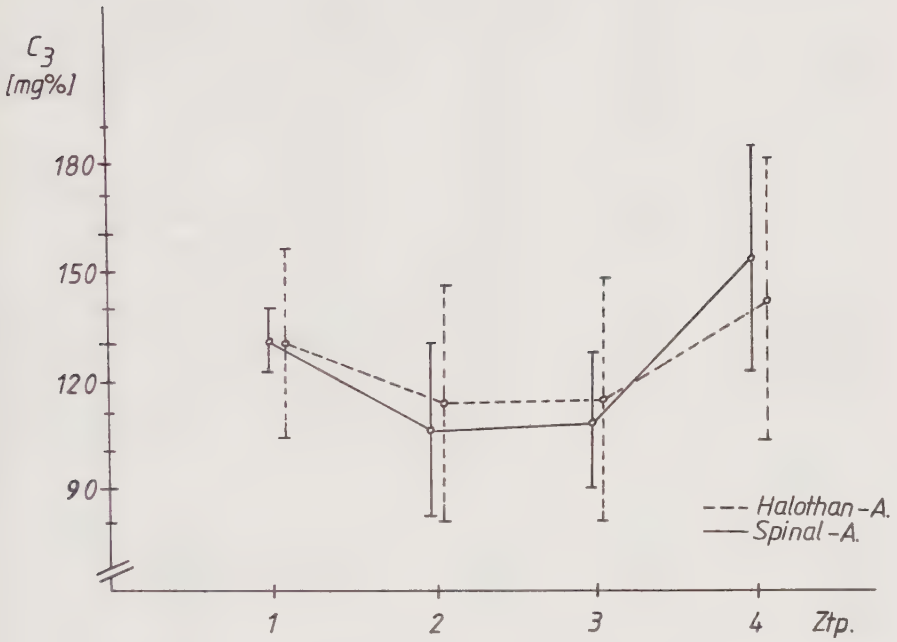
Tab.18: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
C_3		123.0	87.0	106.0	140.0	
(mg%)		145.0	132.0	139.0	162.0	
		133.0	143.0	97.0	192.0	
		127.0	101.0	113.0	125.0	
		128.0	82.0	80.0	103.0	
		116.0	104.0	96.0	154.0	
		136.0	86.0	120.0	186.0	
		186.0	129.0	159.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	136.8	108.0	113.8	-	$p < 0.005$ spez.1-2,1
	s	21.7	23.6	25.4	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 7	$\bar{x}$	129.7	105.0	107.3	151.7	$p < 0.020$
	s	9.4	23.8	19.1	32.0	

Tab.19: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
C_3		121.0	80.0	97.0	95.0	
(mg%)		153.0	144.0	150.0	180.0	
		128.0	109.0	116.0	147.0	
		179.0	184.0	173.0	217.0	
		138.0	134.0	132.0	177.0	
		82.0	78.0	50.0	108.0	
		139.0	116.0	110.0	142.0	
		148.0	129.0	139.0	-	
		103.0	93.0	90.0	104.0	
		127.0	101.0	113.0	125.0	
		114.0	89.0	101.0	133.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 11	$\bar{x}$	130.2	114.3	115.5	-	$p < 0.002$ spez.1-2,1
	s	26.0	31.8	32.9	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	128.4	112.8	113.2	142.8	$p < 0.001$ spez.1-2,2 3-4
	s	26.7	33.2	33.7	38.7	

Abb.11:



Der Serumspiegel von C_3 fällt vom praeoperativen Ztp.1 zum postoperativen Ztp.2 hin ab, steigt zum Ztp.3 minimal an und erreicht am Ztp.4 einen weitaus höheren Wert als den praeoperativen Ausgangswert. Diese Veränderungen sind sowohl bei der Spinal-Anaesthesie ($p < 0.020$) als auch bei Halothan-Anaesthesie ($p < 0.001$), sowohl bei Varizen-Op. ($p < 0.001$) als auch bei Herniotomie ($p < 0.003$) signifikant.
Zwischen den jeweiligen Gruppen lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede erkennen.

3.5.2 Serumspiegel von C_4

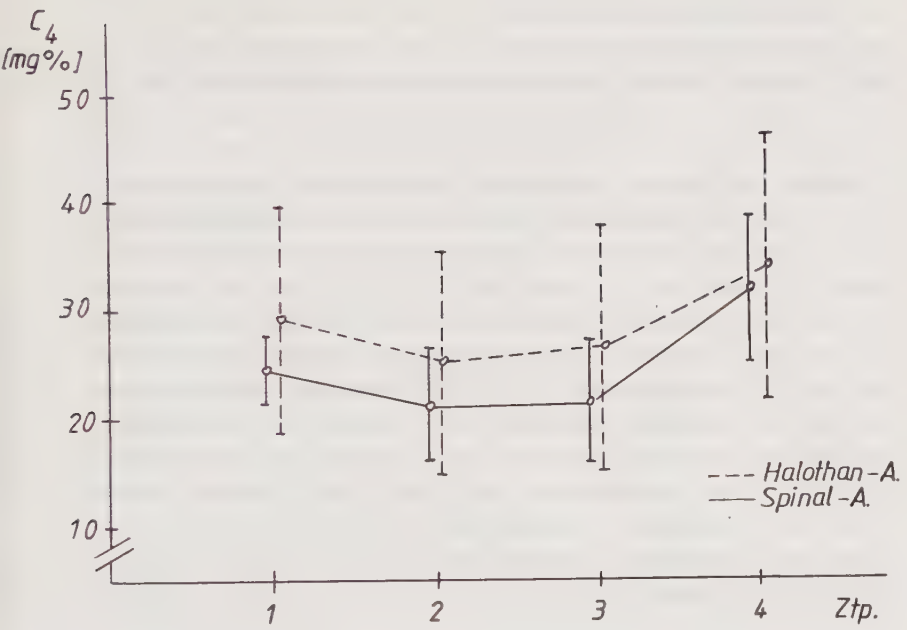
Tab.20: Spinal-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
C_4		24.0	18.0	25.0	28.0	
(mg%)		30.0	26.0	30.0	31.0	
		24.0	24.0	17.0	40.0	
		25.0	21.0	23.0	35.0	
		21.0	13.0	14.0	20.0	
		22.0	22.0	18.0	34.0	
		25.0	17.0	23.0	38.0	
		35.0	20.0	27.0	-	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 8	$\bar{x}$	25.8	20.1	22.1	-	$p < 0.030$
	s	4.6	4.1	5.4	-	
Berechn. f. 4 Ztp. n = 7	$\bar{x}$	24.4	20.1	21.4	32.3	$p < 0.017$
	s	2.9	4.5	5.4	6.8	spez.1-2,1-

Tab.21: Halothan-A.

		Ztp.1	Ztp.2	Ztp.3	Ztp.4	
C_4		32.0	19.0	24.0	22.0	
(mg%)		35.0	32.0	39.0	43.0	
		42.0	34.0	38.0	50.0	
		41.0	44.0	38.0	44.0	
		40.0	35.0	40.0	51.0	
		13.0	12.0	9.0	20.0	
		18.0	17.0	15.0	22.0	
		36.0	31.0	31.0	-	
		19.0	17.0	16.0	22.0	
		25.0	21.0	23.0	35.0	
		29.0	20.0	24.0	33.0	
Berechn. f. 3 Ztp. n = 11	$\bar{x}$	30.0	25.6	27.0	-	$p < 0.017$
	s	10.1	10.0	10.9	-	spez.1-2,1-
Berechn. f. 4 Ztp. n = 10	$\bar{x}$	29.4	25.1	26.6	34.2	$p < 0.002$
	s	10.4	10.4	11.4	12.3	spez.2-4,3-

Abb.12:



Der Serumspiegel von C_4 fällt vom praeoperativen Ztp.1 zum postoperativen Ztp.2 hin ab, steigt dann zum Ztp.3 minimal an und erreicht schließlich am Ztp.4 einen weitaus höheren Wert als den praeoperativen Ausgangswert. Diese Veränderungen sind sowohl bei Spinal-Anaesthesie ($p < 0.017$), als auch Halothan-Anaesthesie ($p < 0.002$), sowohl für Varizen-Op. ($p < 0.036$), als auch für Herniotomie ($p < 0.001$) signifikant.
Zwischen den jeweiligen Gruppen lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede erkennen.

4. Diskussion

4.1 Immunologische Grundlagen

Zuerst soll ein kurzer Überblick über immunologische Konzepte gegeben werden. Für spezielle Fragestellungen wird auf weiterführende Literatur verwiesen (114).

"Das Immunsystem ist ein komplex reagierendes Organsystem, das die Unterscheidung von 'körperfremd' und 'körpereigen' ermöglicht. Es kann definiert werden als die Summe aller Reaktions- und Regulationsorgane zur Erhaltung der Speziesspezifischen Integrität, also der strengen biologischen Individualität. Dabei kontrolliert dieses System ein Spektrum von der einfachen bakteriellen Infektion über Änderung des eigenen genetischen Materials durch exogene oder endogen ausgelöste Mutationen bis hin zu ihrer Folgen: der Tumorentstehung und Tumorausbreitung" (84). "Gedächtnis, Spezifität und Erkennung von 'Nicht-Selbst' stehen im Mittelpunkt der Immunologie" (114).
Grob kann zwischen unspezifischen und spezifischen Immunmechanismen unterschieden werden.

4.1.1 Unspezifische Immunmechanismen

Zum unspezifischen Immunsystem gehören humorale und zelluläre Faktoren. Humorale Faktoren sind u.a.: bakterizide und antivirale Drüsensekrete, z. B. Lysozym, das C-reaktive Protein, das "sowohl zur Präzipitation, Agglutination und Opsondierung von Bakterien als auch zur Aktivierung von Complement fähig ist" (84), das Properdin, das Complment-System und Opsonin (139).

Zelluläre Komponenten sind die frei zirkulierenden polymorphkernigen Leukocyten und mononuklearen Phagocyten, sowie die ortsgebundenen Phagocyten des Reticuloendothelialen Systems, z.B. von-Kupffersche Sternzellen in der Leber. Diese zellulären Komponenten sind zur Phagozytose und Pinocytose befähigt und sind auch bei der Regulation der spezifischen Immunantwort beteiligt (84).

4.1.2 Spezifische Immunmechanismen

Im Zentrum der spezifischen Abwehr stehen die Lymphocyten. Diese haben die Eigenschaft, sich an ihren Primärkontakt mit einem Antigen zu"erinnern" und bei einer späteren Zweit-Exposition gegenüber diesem Antigen verstärkt und äußerst rasch zu reagieren (139).
Es gibt zwei Populationen von Lymphozyten, die aber beide von derselben Knochenmarkstammzelle abstammen: die Thymus-abhängigen T-Lymphocyten und die Thymus-unabhängigen (Bursa-Äquivalent)-B-Lymphocyten.

Die B-Lymphocyten können sich bei Antigen-Kontakt differenzieren, proliferieren und zu Plasmazellen reifen, die humorale, dem Antigen komplementäre Antikörper, die Immunglobuline, produzieren (114). Als Reservezellen dieses Vorgangs werden die sogenannten Gedächtniszellen gebildet, die nach einem zukünftigen Antigen-Kontakt sofort zur Antikörper-Bildung zur Verfügung stehen (84). Diese spezifischen Antikörper wirken "z.B. durch direkte Bindung an und Neutralisation von bakteriellen Toxinen, oder indem sie Bakterien besetzen und dadurch deren Phagocytose erleichtern" (114).

Die T-Lymphocyten transformieren bei Antigen-Kontakt in große Lymphocyten, die sich dann teilen und differenzieren. Dadurch entstehen zwei Subpopulationen hinsichtlich ihrer Funktion unterschiedlicher Zellen: langlebende antigen-sensibilisierte Gedächtniszellen und cytotoxische Killerzellen, die antikörper-ähnliche Moleküle auf ihrer Oberfläche tragen (115).

Beide Systeme, das unspezifische und das spezifische, sind eng miteinander verbunden. So aktivieren die von T-Lymphocyten freigesetzten Lymphokinine Makrophagen zur Phagocytose und hemmen die Migration von Leukocyten, was deren Akkumulation an der Infektionsstelle bewirkt. Auch wird das Complement-System durch Antigen-Antikörper-Kontakt aktiviert, wobei wiederum der Antigenkontakt der Lymphocyten durch Makrophagen gefördert wird (84).

4.2 Rückblick

Ausgangspunkt der Forschung, die sich mit den Auswirkungen von Operationen und Narkosen auf die Immunkompetenz des menschlichen Körpers befaßt, waren klinische Beobachtungen, wonach bei chirurgischen Patienten postoperativ überproportional häufig Infektionen auftraten (8, 45, 71, 127, 131). WINGARD bezifferte bei einer durchschnittlichen postoperativen Infektionsrate von 7.5 % die Zahl der postoperativen Infektionen in den USA auf jährlich 1,5 Millionen und damit auf über 50 % aller nosokomialen Infektionen (143). Gleichfalls wurden von vielen Klinikern bei Tumorpatienten postoperativ ein rasches Tumorwachstum und eine plötzliche Tumorausbreitung (35, 72, 143), nach dem Eingriff eine erhöhte Letalität am Primärtumor (4) und bei radikalen Eingriffen eine höhere Rezidivrate als bei schonenderen Verfahren (17) beobachtet.

4.2.1 Infektionen und Tumorwachstum im Tierversuch

Schon früh wurde versucht, diese klinischen Beobachtungen durch Tierversuche zu bestätigen.
1904 hatte RUBIN bei Kaninchen eine erhöhte Rate von Pneumokokken- und Streptokokken-Infektionen beobachtet, nachdem er ihnen Alkohol, Äther oder Chloroform appliziert hatte (119). BRUCE fand bei iatrogener Salmonellen-Peritonitis bei Mäusen eine erhöhte Letalität durch Halothan-Narkose (19), MOUDGIL ebenfalls eine erhöhte Sterblichkeit nach Halothan-Narkose bei Mäusen, die er mit Murine-Hepatitis-Virus (MHV_3) infiziert hatte (101).
Schon 1916 hatten GAYLORD und SIMPSON bei mit Mamma-Ca-Zellen beimpften Mäusen nach Chloroform- oder Äthernarkose ein verstärktes Tumorwachstum gefunden (67). Andere Autoren beschrieben eine Zunahme der Zahl manifester Metastasen nach Injektion von Walker-256-Carcinom-Zellen, "tumour-take" genannt, durch die Applikation von Pentobarbital (135), Diaethyl-Äther (1, 135) und Chloroform (1). Eine Erhöhung des "tumour-take" fand sich bei Versuchstieren, die anaesthesiert und operiert wurden, gegenüber der Kontrollgruppe, in der die Tiere nur narkotisiert wurden (36, 60, 94).

Keine Unterschiede zwischen Versuchsgruppe und Kontrollgruppe ergaben sich jedoch bei alleiniger Halothan-Narkose ohne Operation (50, 94). Ein Autor beobachtete auch bei Äther-Narkose keinen signifikanten Anstieg des "tumour-take" (64).
Andererseits wurden erhöhte Metastasen-Zahlen bei Cortisol- und ACTH-Applikation beschrieben (9).
SCHATTEN und KRAMER fanden weder bei narkotisierten, noch in Narkose operierten, noch mit Cortisol behandelten Mäusen einen Anstieg des "tumour-take" (123). Da aber schon die Kontrollgruppe einen "Take" von 100 % aufwies, ist dies nicht weiter erstaunlich.
SLAWIKOWSKI führte ein interessantes Experiment durch: Er injizierte Ratten, die er entweder adrenalektomierte oder "scheinadrenalektomierte" (d. h. chirurgischer Eingriff wie bei einer Adrenalektomie, aber Belassen der Nebenniere), und nichtoperierten Kontrolltieren Walker-256-Tumorzellen. Der "Take" war bei den "scheinadrenalektomierten" Tieren signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, war aber noch weitaus höher bei den adrenalektomierten. Bei einer Zweitoperation nach 6 Wochen, wobei sowohl adrenalektomierte, als auch "scheinadrenalektomierte" Tiere einer erneuten "Scheinadrenalektomie" unterzogen wurden, fand er dieselben Ergebnisse. Er schloß daraus, daß das Cortisol bei der Depression der Abwehrfunktionen keine entscheidende Rolle spiele, sondern daß das chirurgische Trauma per se, und zwar proportional der Schwere des Eingriffs, entscheidend sei (130).

4.2.2 Immunkompetenz von Anaesthesisten

Da sich also aufgrund der Tierversuche Hinweise ergaben, daß Anaesthetica möglicherweise immunsuppresssive Effekte haben könnten, wurden Untersuchungen durchgeführt, die sich mit der Gefährdung der Anaesthesisten durch die Exposition gegenüber volatilen Anaesthetica beschäftigten. LINDE und BRUCE hatten nämlich neben Narkosegeräten eine Halothan-Konzentration bis zu 49 ppm und eine N_2O-Konzentration bis zu 354 ppm,

bei Anaesthesisten in der endexspiratorischen Atemluft auch noch längere Zeit nach der Exposition bis zu 12.2 ppm Halothan und im Urin erhöhte Fluor-Konzentrationen gemessen (92).
BRUCE et al. fanden in einer retrospektiven Studie über 20 Jahre, daß die Mortalität amerikanischer Anaesthesisten an Malignomen des lymphatischen und reticuloendothelialen Systems 1,91 mal so hoch war wie bei der amerikanischen Normalbevölkerung (32). CORBETT et al. bezifferten das Risiko von Anaesthesie-Schwestern, an Krebs zu erkranken, als dreimal so hoch wie bei der Normalbevölkerung, nämlich 1333/100000 gegenüber 402,8/100000 (43). Auch COHEN et al. schlossen aus einer Studie an 49585 Halothan-Exponierten auf ein erhöhtes Krebsrisiko für Frauen, nicht jedoch für Männer (39).
In einer 4-jährigen prospektiven Studie bei amerikanischen Anaesthesisten fanden BRUCE et al. keine Unterschiede in der Zahl der Todesfälle aufgrund von Malignomen des Lymphsystems, über die Zahl der an Malignomen Erkrankten konnte er allerdings keine Aussage machen (33).
(Interessant sind - als kleiner Exkurs - auch andere Ergebnisse dieser Studien: Eindeutig erhöht ist das Risiko exponierter Schwestern und Ärztinnen im Vergleich zu nicht exponierten, eine Fehlgeburt zu erleiden und Kinder mit Mißbildungen zu gebären (38, 39, 44). Selbst bei nicht exponierten Frauen exponierter Männer ist dieses Risiko erhöht (39)).

Bei Untersuchungen verschiedener immunologischer Parameter bei Anaesthesisten konnten weder eine verminderte Lymphocytenzahl (121), noch veränderte Immunglobuline (10), noch eine abgeschwächte Antwort auf PHA im Lymphocyten-Transformations-Test (s.u.) festgestellt werden (21, 140).

4.3 Spezielle immunologische Parameter

Die Flut neuer Erkenntnisse in der Immunologie brachte in den letzten Jahren auch die Entwicklung spezieller immunologischer Testverfahren mit sich, die erlaubten, nicht nur - wie bisher - durch das Verhalten des Organismus gegenüber Infektionen und Tumorzellen indirekt auf die Immunkompetenz des Körpers zu schließen, sondern verschiedene, für die immunologischen Prozesse verantwortliche Parameter exakt zu bestimmen.
Im Mittelpunkt dieser Untersuchungen standen, wie es auch ihrer zentralen Bedeutung in der Immunologie zukommt, die Lymphocyten.

4.3.1 Lymphocytenzahl

Während BERENBAUM et al. nach Operationen bei Patienten unveränderte Lymphocytenzahlen beobachtete (11) und CULLEN bei den unterschiedlichsten Narkosen und Operationen teils steigende, teils fallende, teils gleichbleibende Lymphocytenzahlen nachwies (47), fanden SCHWEIZER im Tierversuch nach Äther (126) und GREEN und EASTWOOD im Tierversuch nach tagelanger Applikation von N_2O eine Lymphocytose (73). MATHEWS et al. fanden nach Operationen einen Anstieg "aktiver T-Lymphocyten" (95).
Die meisten Autoren jedoch konnten im Tierversuch unter Halothan (26, 27, 144, 145), bei Traumatisierung bzw. Stress bei Tieren (57, 63) und auch bei Patienten nach Narkose und Operation (70, 87, 129) eine Lymphopenie nachweisen.
CULLEN und van BELLE wiesen auch bei Regionalanaesthesie eine Lymphopenie nach, was darauf schließen ließ, daß der operative Eingriff entscheidend sei (51).
BRUCE et al. wiesen im Tierversuch nach, daß unter Halothan die Rekrutierung ruhender Stammzellen im Knochenmark verzögert ist (30).
Nur SLADE konnte allerdings eine absolute Lymphopenie beweisen (129), während die relative Lymphopenie in den anderen Untersuchungen auf der von vielen Untersuchern beschriebenen postoperativen Granulocytose beruhen kann (15, 51, 57, 70, 87, 90, 145).

Eine interessante Beobachtung machten DOUGHERTY und FRANK bei adrenalektomierten und intakten Mäusen, die sie mit Epinephrin "streßten": Bei den adrenalektomierten Mäusen fanden sie eine Lymphocytose, bei den intakten eine Lymphopenie (57), wobei sie ebenso wie FARRELL et al. bei traumatisierten Ratten Zelluntergänge der Lymphocyten nachweisen konnten (63). Mit großer Wahrscheinlichkeit ist also das Cortisol ein Grund für die Lymphopenie (57).

Die oben genannten Ergebnisse konnten in unseren eigenen Untersuchungen bestätigt werden.
Es fand sich sowohl bei Spinal- als auch bei Halothan-Anaesthesie ein signifikanter postoperativer Abfall des relativen Lymphocyten-Anteils. Der zumindest bei Halothan eindeutige Abfall der absoluten Lymphocytenzahl konnte wegen der geringen Gruppengröße nicht statistisch gesichert werden.

4.3.2 Lymphocyten-Transformations-Test (LTT)

Im Mittelpunkt der Erforschung der Auswirkungen von Anaesthetica und Operations-Stress auf die Lymphocyten standen in den letzten Jahren Lymphocyten-Stimulations-Tests. Diese gehen von der Beobachtung aus, daß Lymphocyten nach Antigenkontakt sich zu Blasten transformieren, wachsen und sich teilen (s.o.). Diese Proliferation läßt sich anhand des Einbaus von ^{3}H-Thymidin in die Zelle exakt messen.
Entscheidend für die Entwicklung objektivierbarer und reproduzierbarer Test-Verfahren war die Entdeckung mitoseauslösender, lymphocytenstimulierender Pflanzenextrakte wie Phytohaemagglutinin (PHA) (104) und Pokeweed Mitogen (PWM) (62), wobei PHA nur T-Lymphocyten, PWM sowohl B- als auch T-Lymphocyten stimuliert (93, 114).
Der Vorteil dieser unspezifischen Stimulatoren gegenüber spezifischen, für die Stimulation verwendeten Antigenen wie Tuberkulin (11) und Streptolysin (80) ist der, daß der Einfluß eines früheren Antigenkontaktes auf die Reaktionsstärke

ausgeschlossen ist und dadurch ein objektiver Vergleich erst ermöglicht wird.
Eine andere Art der Stimulation ist die mit heterologen Pool-Lymphocyten, die sog. Mixed Lymphocytes Culture (MLC) (6), wobei ebenfalls kein früherer Kontakt notwendig ist (93).
Allerdings ist fraglich, ob die in-vitro-Antwort der Lymphocyten auf PHA und PWM wirklich ein verläßlicher Parameter für die in-vivo-Immunkompetenz des Körpers ist (99), wie dies in den letzten Jahren postuliert wurde (52).

Bei den in-vitro Versuchen, bei denen Lymphocyten in einem Nährmedium mehrere Tage lang einem anaesthetischen Agens ausgesetzt wurden, fanden sich ziemlich übereinstimmende Ergebnisse:
Halothan bewirkt bei langer Applikationsdauer (bis zu 96 h.) und hoher Dosierung eine dosisabhängige und zeitabhängige Depression der Lymphocytentransformation (20, 23, 53), wobei die ^{3}H-Thymidin-A u f n a h m e in die Zelle nicht gestört (22), aber die Protein- und RNA-Synthese der Zellen gehemmt ist (24).
Im Gegensatz dazu ist bei niedrigen Halothan-Konzentrationen, die den während der Narkose gemessenen entsprechen, und kürzerer Exposition kein Effekt von Halothan nachzuweisen (53, 110).
Keinen Effekt auf die Lymphocytentransformation hatten auch Ketamine (48) und Lignocain (52) bei Konzentrationen, wie sie während der Operation im Blut erscheinen, und N_2O selbst bei sehr langer Exposition (25).

Nicht ganz so einheitlich sind die Vergleiche der prae- und postoperativen Lymphocyten-Transformation bei narkotisierten und operierten Patienten.
Während einige Autoren keine signifikanten Veränderungen im LTT feststellen konnten (70, 81, 118, 138), fanden alle übrigen Untersucher signifikante postoperative Abfälle im LTT- und MLC-Test, und zwar sowohl bei Allgemeinnarkosen

mit Halothan (80, 95), mit Fentanyl/DHB (87, 129) mit Ketamin (91) und bei sonstigen, nicht spezifizierten Allgemeinnarkosen (4, 11, 12, 47, 80, 108, 111, 112), als auch bei Spinal-Anaesthesie (47, 83). Die verminderte Stimulierbarkeit der Lymphocyten war dabei eindeutig durch eine direkte Schädigung der Lymphocyten und nicht durch einen Hemmfaktor im Serum bedingt, da die Transformation der Patienten-Lymphocyten auch in normalem Pool-Serum gehemmt war, während normale Pool-Lymphocyten im Patienten-Serum völlig normal reagierten (12, 61, 89, 111, 129). Nur PARK et al. hatten nach langen Herz-Operationen auch eine Depression normaler Lymphocyten im Patienten-Serum beobachtet (108).
Bei unseren eigenen Untersuchungen war der Einfluß eines humoralen "Hemmfaktors" von vorne herein ausgeschlossen, da die gewaschenen Patienten-Lymphocyten in normalem Pool-Serum stimuliert wurden.

Zwar wurde sowohl im Tierversuch (94, 136), als auch bei Probanden, die nur narkotisiert, aber nicht operiert wurden (88, 89), als auch bei Patienten, denen nach Einleitung der Narkose, aber vor der Operation die Blutproben entnommen wurden (61), eine Depression der Lymphocyten-Transformation allein durch die Narkose beobachtet.
Dies konnte bei Halothan (56, 61, 94, 136) und alleiniger N_2O-Applikation (88, 89), nicht aber bei DHB/N_2O und Lormetazepam/N_2O (56) gezeigt werden.

Beim Vergleich verschiedener Narkosetechniken fanden jedoch BRUCE et al. bei Hernien-Operationen keinerlei Unterschiede zwischen Halothan- und Spinal-Anaesthesie (31), CULLEN keine Unterschiede zwischen Allgemein- und Regionalverfahren bei verschiedensten Operationen (47), GIERHAKE et al. keine Unterschiede bei allen angewandten Narkosetechniken einschließlich Akupunktur (70), KANTO et al. keine Unterschiede zwischen Halothan-, N_2O- und Barbiturat-Narkosen (81).
Nur MATHEWS et al. beschrieben eine ausbleibende Depression bei N_2O/Fentanyl-Narkose im Gegensatz zu N_2O/Halothan-Narkose (95).

BERENBAUM et al. beobachteten ebenso wie CULLEN eine eindeutige Korrelation zwischen dem Schweregrad des chirurgischen Eingriffs und dem Ausmaß der Depression der Lymphocytentransformation, wobei sie jeglichen Einfluß der Narkosetechnik negierten (11, 47).
In unseren eigenen Untersuchungen konnten die oben angeführten Ergebnisse bestätigt werden: Es ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den Auswirkungen der Spinal- und der Halothan-Anaesthesie.
Es ließ sich eine postoperative Depression der Lymphocyten-Antwort auf PHA, PWM und Pool-Lymphocyten mit konsekutivem Wiederanstieg beobachten, welche zwar graphisch darstellbar, statistisch aber nicht zu beweisen waren.
Dies entspricht jedoch den Ergebnissen von CULLEN, wonach bei kleineren Eingriffen keine Lymphcytendepression zu erwarten ist (47). Dementsprechend hatten auch VOSE und MOUDGIL nach Brustbiopsien unter Narkose mit Barbituraten, Halothan und N_2O keinerlei Depression der Lymphocytentransformation feststellen können (138).

4.3.3 Andere Untersuchungen an Leukocyten und sonstigen Zellen

Eine Fülle verschiedener Tests wurde an Leukocyten und anderen Zellen, die in vitro oder in vivo Kontakt mit Anaesthetica hatten, durchgeführt, um die Effekte der Anaesthetica auf Zellmorphologie und Zellfunktion zu untersuchen.

4.3.3.1 Mitose, Motilität, Vitalität, Phagocytose

JACKSON und EPSTEIN fanden bei Hepatomzellen eine Hemmung der DNA-Synthese durch Halothan (77) und eine Hemmung des Zellwachstums durch Lidocain (78); NUNN et al. beobachteten ein Mitosehemmung bei Pflanzenzellen durch Halothan (106), STURROCK und NUNN eine Hemmung von Zellwachstum- und motilität bei Fibroblasten durch Lignocain, Prilocain, Bupivacain und Halothan (133, 134), SCHMIDT et al. eine Inhibition der DNA-, RNA- und Proteinsynthese durch Lidocain und

Procain (124).
Das Gemeinsame an all diesen Untersuchungen ist, daß entweder die Anaesthetica-Konzentrationen weit über den üblichen, während Narkosen gemessenen Blutspiegeln (Lidocain 1-10 µg/ml, Lignocain 2,5-4 µg/ml, Prilocain 1,5-2,8 µg/ml) (14, 16, 128) lagen oder die Expositionsdauer extrem lange war (bis zu 96 h.). Deshalb haben die oben angeführten Untersuchungen wohl kaum praktische Relevanz.
NUNN et al. fanden nach einstündiger in vitro-Exposition mit 2 % Halothan eine herabgesetzte Lymphocyten-Motilität, die teilweise irreversibel war, und morphologische Lymphocytenveränderungen (105).
BRUCE beobachtete nach intraperitonealer Injektion von Pseudomonas-Lipopolysacchariden (18) und Salmonella typhimurium (19) bei mit Halothan narkotisierten Mäusen eine Hemmung der peritonealen Mobilisierung von Neutrophilen im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Bei Vitalitätstests der Lymphocyten, nämlich Nitroblau-Tetrazolin-Reduktion (46, 49) und Färbung mit Trypanblau (75) wurden weder durch Halothan noch durch Lokalanaesthetica Veränderungen bewirkt.
Bei Funktionstests fand CULLEN die Phagocytosetätigkeit der Leukocyten nach Halothan-Exposition unverändert (46), während sie durch exzessiv hohe Lokalanaesthetica-Spiegel gehemmt war (49).
SABA und Di LUZIO beschrieben eine Verminderung der Phagocytose von radioaktiven Lipiden im RES nach Äthernarkose und Laparotomie im Tierversuch (120).

4.3.3.2 Migrations-Inhibitions-Test

Die Bildung von Migrations-Inhibitions-Faktor (MIF) durch Leukocyten bei Inkubation mit einem Antigen wird weithin als ein in-vitro-Korrelat der zellvermittelten Überempfindlichkeit angesehen (114). Um sie zu bestimmen bringt man Leukocyten in Kapillarröhrchen und inkubiert sie in kleinen Gewebekammern. Dabei wandern die Makrophagen aus und bilden

am Boden der Kammer einen Hof von Zellen. Wenn das Medium spezifische Antigene enthält, wird MIF gebildet und die Migration gehemmt. Den Grad der Hemmung ermittelt man aus der Größe der Makrophagen-Höfe in Anwesenheit des Antigens und drückt sie als Prozentsatz der Größe in den Kontrollkammern ohne Antigen aus (114).
Auf diese Weise konnte bei Patienten postoperativ eine signifikante Erhöhung der Migration, also der Verlust der Fähigkeit, MIF zu bilden, im Vergleich zum praeoperativen Wert festgestellt werden (7, 37, 87). Diese "depression of tumour directed cell mediated immunity" (37) war erst 6 - 22 Tage post operationem nicht mehr nachzuweisen.

4.3.3.3 Plaque-Test nach JERNE

Ein spezieller Funktionstest für die Antikörperbildung der B-Lymphocyten ist der Plaque-Test nach JERNE et al. (79). Dabei werden Versuchstiere mit einem Antigen, meist Schafserythrocyten (SRBC), sensibilisiert. Nach ein paar Tagen wird ein Teil der Tiere anaesthesiert bzw. anaesthesiert und operiert, die anderen Tiere dienen als Kontrollgruppe. Anschließend werden alle Tiere getötet, die Milz exstirpiert und zerkleinert und davon eine genau definierte Zell-Menge auf Agarplatten verteilt, die SRBC und Complement enthalten. Die durch die Haemolyse entstehenden Plaques, die jeweils eine Antikörper-produzierende Zelle repräsentieren, können dann ausgezählt werden (65, 75, 76, 142, 144).
Mit dieser Methode fanden HUMPHREY et al. und WINGARD et al. nach 24-stündiger Narkose mit 0.5 % Halothan eine Verringerung der Antikörper-produzierenden Zellen (75, 76, 145). WINGARD et al. beobachteten eine Verringerung auch nach 2 h mit 1 % Halothan (144), nach 1 h mit 1,5 % Halothan (142), und nach 24-stündiger Narkose mit Pentobarbital (145). FREDERICKSON und HUMPHREY dagegen konnten keinen Effekt von Halothan (allerdings bei in-vitro-Begasung der Agarplatten) entdecken (65).
HUMPHREY et al. beschrieben eine Verringerung der Antikörper-produzierenden Zellen durch Amputation der Versuchstiere

(76), COOPER et al. fanden bei Meerschweinchen, die sie cholecystektomierten, eine weitaus stärkere Depression, als bei den Tieren, die nur narkotisiert wurden (42).

4.3.3.4 Haut-Tests, Hauttransplantate

Anhand von Hauttransplantat-Abstoßung und Hauttestung mit Antigenen läßt sich die Immunreaktion vom verzögerten Typ, wofür die Funktionsfähigkeit der T-Lymphocyten entscheidend ist, bestimmen (114).

Im Tierversuch fand BRUCE bei Ratten, die er mit Halothan begaste, keine Änderung der Abstoßungszeit von Hauttransplantaten, und WINGARD ebenfalls keine Änderung der Abstoßungszeit von Nierentransplantaten bei Hunden, die lange unter N_2O standen, gegenüber den Kontrollgruppen (27).

Dagegen beobachteten LUNDY et al. bei Mäusen nach vorhergehender Sensibilisierung verminderte Hautreaktionen auf Dinitrochlorbenzene nach Halothannarkose (94).

COOPER et al. beobachteten bei sensibilisierten Meerschweinchen, die sie cholecystektomierten, eine stark reduzierte Hautreaktion auf Pneumokokkenpolysaccharide und Dinitrophenol im Vergleich zu Tieren, die nur anaesthesiert worden waren (42).

Bei Verbrennungspatienten fanden ALEXANDER und MONCRIEF eine verzögerte Abstoßung homologer Transplantate (2) und SLADE et al. beobachteten bei gesunden Nierenspendern, die unter Fentanyl- bzw. Halothan-Narkose nephrektomiert wurden, postoperativ eine signifikant abgeschwächte Hautreaktion im Vergleich zur praeoperativen Reaktion auf Mumps-Antigen, Candida-Antigen und Streptokinase/Streptodornase. Die praeoperativen Werte wurden erst nach 2-3 Wochen wieder erreicht (129).

4.3.3.5 Cell-Mediated Cytotoxicity

Bei der Abwehr des Körpers gegen Tumorzellen und solide Tumoren spielt die zellgebundene Cytotoxicität eine entscheidende Rolle. Der Grad der Funktionsfähigkeit der für

die Cytotoxicität verantwortlichen Zellen, der T-Lymphocyten und der als K-Zellen bezeichneten Makrophagen (114), läßt sich im Cell-Mediated-Cytotoxicity-Test (CMC) messen: Nach Inkubation von radioaktiv markierten Tumorzellen (Target-Cells) mit Leukocyten (Effector cells) wird die Freisetzung des radioaktiven Chroms als Parameter für die Lyse der Tumorzellen bestimmt (114).
Mit dieser Methode fanden CULLEN et al. bei in-vitro-Versuchen eine um 44,7 % verminderte Cytotoxicität gegenüber Ascites-Tumorzellen nach 4-stündiger 2,5 % Halothan-Exposition (54).
KUMAR und TAYLOR beobachteten bei Kindern, die an Tumoren operiert wurden, postoperativ eine signifikante Hemmung der Cytotoxicität (86), ebenso VOSE und MOUDGIL bei Frauen nach Brustbiopsie (138) und Frauen mit Mamma-Carcinom nach der Operation (137). Im letzten Fall konnte die praeoperativ eindeutig vorhandene Cytotoxicität unmittelbar post operationem überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden, und war erst nach einer Woche wieder zu beobachten (137).
KUMAR und TAYLOR schlossen daraus: "... die Zahl der Tumorzellen, welche nötig sind, um eine Metastase zu bewirken, ist während der Operation niedriger als sonst." (86).

4.3.4 Immunglobuline

In allen Arbeiten, die die peri- und postoperativen Veränderungen des Serumgehalts an Immunglobulinen untersuchten, findet sich übereinstimmend ein postoperativer Abfall der Serumspiegel, der bei den einzelnen Ig-Klassen unterschiedlich stark ist (3, 40, 41, 55, 69, 66, 68, 69, 70, 87, 109, 129).
COHNEN fand nach Appendektomien und Herniotomien keine Änderung der Ig G-Konzentration, nach Stumektomien deutlich verminderte und nach partiellen Gastrektomien stark verminderte Ig G-Spiegel (41). Ebenfalls eine Korrelation zwischen Schwere des chirurgischen Eingriffs und Ig-Konzentrationsveränderungen beobachteten FULLER und KEYSER:

Während nach Appendektomien der Ig G-Abfall nicht signifikant war, konnten sie nach Hysterektomien einen signifikanten Abfall der Ig G- und Ig M-Konzentrationen bis zum 6. postoperativen Tag nachweisen (66).
GIERHAKE et al. konnten aufgrund ihrer Untersuchungen eine Rangordnung des chirurgischen Eingriffs und des damit korrelierenden Ig G-Abfalls aufstellen: Der Abfall war bei Bronchoskopien am geringsten, stärker bei Herniotomien, noch deutlicher bei Cholecystektomien, am ausgeprägtesten bei Herz-Operationen mit extrakorporalem Kreislauf (68, 69, 70). Dabei war der beobachtete Abfall der Immunglobulin-Spiegel völlig unabhängig von der angewandten Narkosetechnik; selbst bei Operationen unter Akupunktur konnte er nachgewiesen werden (70).
Ein weiteres Indiz dafür, daß die Anaesthesie für den Ig-Abfall nicht verantwortlich ist, liefern ESPANOL et al.: Sie beobachteten bei Kindern, denen nach Einleitung der Narkose, aber vor Beginn der Tonsillektomie Blutproben abgenommen wurden, nur minimale Ig G- und Ig A-Veränderungen, die Ig M-Spiegel blieben konstant (61).
Auch COHEN konnte bei Operationen unter N_2O-Anaesthesie bzw. Halothan/N_2O-Anaesthesie Serumspiegelveränderungen der Immunglobuline nachweisen; zwischen den zwei verschiedenen Narkosearten zeigten sich jedoch keinerlei Unterschiede (40).
Schließlich werden diese Ergebnisse durch Untersuchungen bei Verbrennungspatienten unterstützt, bei denen ebenfalls signifikante Verminderungen der Immunglobulin-Serumspiegel nachgewiesen wurden (5, 113).
LACKNER vermutete aufgrund seiner Haematokrit-Verlaufsbestimmungen, daß Verdünnungseffekte während und nach der Operation, also durch Infusionen und Blutverlust, bei dem Ig-Spiegel-Abfall eine entscheidende Rolle spielen könnten (87). GIERHAKE et al. dagegen machten die postoperative Nahrungskarenz mit konsekutivem Eiweißmangel dafür verantwortlich (68 - 70).

Beiden Hypothesen wird durch die Untersuchungen von ALIEFF und ARTURSON et al. widersprochen, nach denen das Gesamteiweiß postoperativ nahezu unverändert blieb (3) bzw. nicht mit den Veränderungen der Immunglobuline korrelierte (5). DITTRICH und DITTRICH vermuteten, daß dem Ig-Abfall ein Verbrauch zugrunde liege und zwar durch Zelltrümmer und chirurgisches Nahtmaterial, die als Antigen wirken könnten (55).

Interessant ist der genaue zeitliche Verlauf der postoperativen Immunglobulin-Spiegel.

Übereinstimmend beschrieben alle Autoren den Tiefpunkt der Serumspiegel zwischen 2. und 3. postoperativen Tag und einen anschließenden Wiederanstieg der Werte. Nach einer Woche hatten bei ALIEFF die Patienten wieder die praeoperativ gemessenen Ig G-, Ig A- und Ig M-Spiegel erreicht (3), bei GIERHAKE et al. die Ig A- und Ig M, nicht jedoch die Ig G-Werte (68).

Am 10. postoperativen Tag erreichten bei DITTRICH und DITTRICH Ig A 113 % und Ig M 131 % des Ausgangswertes bei nach wie vor erniedrigtem Ig G (55), während bei DUSWALD et al. Ig G, Ig A und Ig M nach 10 Tagen die praeoperativen Ausgangswerte erreichten (59).

Bei den Verbrennungspatienten zog sich die Regeneration über einen längeren Zeitraum hin: Ig M erreichte Normalwerte nach einer Woche, Ig A, Ig G und Ig E nach 2 Wochen Ig D erst nach 1 Monat (5). Bei verbrannten Kindern zog sich die Regeneration bis zu 50 Tage hin (113).

Entscheidend für die unterschiedlich schnelle Regeneration der verschiedenen Ig-Klassen ist wohl die unterschiedliche Halbwertszeit, die für Ig G mit 23 - 25 Tagen, Ig A mit 6 - 8 Tagen und Ig M mit 5 - 10 Tagen angegeben wird (55).

Übereinstimmend wurde von den Untersuchern eine überschießende Kompensation, vor allem bei Ig M beobachtet (41, 55, 68).

Interessant ist die Beobachtung von DUSWALD et al., daß die Patienten, die eine postoperative Sepsis bekamen, am 10. postoperativen Tag noch signifikant erniedrigte Serumspiegel

alle Ig-Klassen hatten (59).

In unseren eigenen Untersuchungen konnten wir die oben diskutierten Ergebnisse bestätigen. Die Serumspiegel von Ig G, Ig A und Ig M fielen vom praeoperativen Zeitpunkt 1 zum postoperativen Zeitpunkt 2 und teilweise weiter bis zum Zeitpunkt 3 ab, um dann bis zum Zeitpunkt 4 am 5. postoperativen Tag wiederanzusteigen. Der Wert am Zeitpunkt 4 lag teilweise höher als der praeoperative Ausgangswert. Signifikant war der Abfall jedoch nur bei Ig G und Ig A nach Halothan-Narkose und bei Ig M und Ig G bei Berechnung für die Herniotomie-Gruppe.
Es ließen sich keinerlei Differenzen zwischen den Verläufen der zwei Anaesthesie- und der zwei Operationsgruppen nachweisen.

4.3.5 Complement-System

Das Complement-System kann entweder auf "klassischem Wege" durch Antigen-Antikörper-Kontakt oder auf "alternativem Wege" über Properdin aktiviert werden (84, 114). Es kann durch direkte Membranschädigung zu einer Bakteriolyse führen oder durch Adhärenz an Zelloberflächen die Phagocytose durch polymorphkernige Makrophagen induzieren (114). Zusätzlich bewirken die beim Complementverbrauch entstehenden Fragmente zwei für den Ablauf der Entzündung wichtige Reaktionen: Sie ziehen chemotaktisch Phagocyten an und erhöhen die Gefäßpermeabilität, wodurch das Eindringen humoraler Antikörper an die Infektionsstellen erleichtert wird (114).
Die wenigen Autoren, die bisher das Verhalten des Complementsystems nach Operationen untersuchten, fanden weithin übereinstimmende Ergebnisse:
GIERHAKE et al. beobachteten nach Gallen- und Magenoperationen einen Abfall des Gesamt-Complements bis 32 h post operationem, dann einen langsamen Wiederanstieg. Nach 7,5 Tagen war der Ausgangswert jedoch noch nicht wieder erreicht (68, 69).

PARKER et al. fanden signifikant verminderte Complement-Spiegel nach Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine (109). SCHUTTE et al. beobachteten bei Patienten nach Operationen und Brandverletzungen einen Abfall aller Complement-Faktoren einschließlich Properdin bis zum 2. postoperativen Tag, dann einen äußerst starken Anstieg, am deutlichsten bei C_3PA, weit über den Ausgangswert mit Höhepunkt am 4. postoperativen Tag. Die Spiegel waren bis zum letzten gemessenen Wert am 8. Tag weiterhin erhöht (125).
Unterstützt werden diese Beobachtungen durch die Tierversuche von FARRELL et al., die adrenalektomierten Ratten Brandwunden zufügten. Auch sie fanden unmittelbar posttraumatisch einen Complement-Abfall, danach einen Wiederanstieg, wodurch nach 60 - 100 h der Ausgangswert wieder erreicht wurde (63).

In unseren eigenen Untersuchungen konnten wir die oben genannten Ergebnisse bestätigen: Wir konnten sowohl bei Halothan- als auch Spinal-Anaesthesie, sowohl bei Hernien- als auch Varizen-Operation einen signifikanten Abfall der Serumspiegel der Complement-Faktoren C_3 und C_4 nachweisen. Dieser Abfall erfolgte bis zum Zeitpunkt 3 am Abend des Operationstages. Anschließend zeigte sich ein ebenfalls signifikanter Anstieg zum Zeitpunkt 4 am 5. postoperativen Tag. Die Werte am 5. postoperativen Tag lagen deutlich über den praeoperativen Ausgangswerten.
Zwischen den Anaesthesiegruppen ließen sich keinerlei Unterschiede feststellen, ebensowenig zwischen den Operationsgruppen.

4.4 Rolle des Cortisols

Von den Autoren, die sich mit der Depression der Immunkompetenz durch chirurgisches Trauma und Narkose beschäftigten, wird immer wieder auf die Rolle des Cortisols hingewiesen. Dies ist auch naheliegend, wenn man weiß, daß unter psychischen und physischen Belastungen vermehrt Cor-

tisol ausgeschüttet wird (141), und wenn man sich die seit langem bekannten Effekte des Cortisols im Organismus vor Augen hält:
Cortisol hemmt schon in physiologischer Konzentration die Protein-Biosynthese, hemmt die mesenchymale Gewebsreaktion, also auch die Entzündung, hemmt Leukocytenmigration, Leukocytenphagocytose und intrazelluläre Bakteriolyse, inhibiert Proliferation und Funktion des RES, hemmt Fibroblasten-Wachstum und dadurch die Wundheilung, verursacht durch direkte Lyse der Lymphocyten eine Lymphopenie, stimuliert das Knochenmark zur Ausschwemmung von Thrombocyten, Granulocyten und Reticulocyten, unterdrückt durch seine antianabolen und katabolen Wirkungen die Antikörper-Bildung (34, 141).

Mit diesen seit langem bekannten und ja auch therapeutisch genutzten Effekten des Cortisols ließen sich alle in den vorhergehenden Kapiteln näher beschriebenen Veränderungen der immunologischen Parameter erklären, wenn wirklich eine signifikante Cortisol-Erhöhung durch die Operation und die Narkose bewirkt würde.

In einer großen Übersichtsarbeit beschreibt OYAMA folgende Hormonspiegel-Veränderungen:
Ein ACTH-Anstieg erfolgt während der Operation sowohl unter Diaethylaether-, als auch Halothan- und Neurolept-Anaesthesie; während Spinal-Anaesthesien zeigt sich kein ACTH-Anstieg, jedoch unmittelbar danach.
Ein Cortisol-Anstieg wird bewirkt durch praeoperative Angst, Schlaflosigkeit, chirurgischen Stress, durch Applikation von Aether, Halothan, Ketamin und Pentazocin. Ein Cortisolabfall wird bewirkt durch Praemedikation mit Benzodiazepinen, Phenothiazinen und Barbituraten, ebenso durch eine langdauernde Halothan-Applikation.
Keinen Effekt auf den Cortisol-Spiegel haben N_2O, Thalamonal^R, Muskelrelaxantien und Spinal-Anaesthesie, wobei

wiederum n a c h der Spinal-Anaesthesie ein konsekutiver Anstieg zu beobachten ist (107).
Die laut LECKY für den Cortisol-Anstieg verantwortliche, als Stress-Antwort erfolgende Catecholamin-Ausschüttung (88) konnte nur bei Pentazocin, Aether und Cyclopropan, nicht aber bei Halothan und Spinal-Anaesthesie gefunden werden (107). ROIZEN et al. fanden im Tierversuch bei Applikation von 1 % Halothan gar einen Catecholamin-Spiegel-Abfall auf 12 % des Ausgangswertes (116).
HAMANAKA et al. wiesen nach Operationen ein erhöhtes Gesamtcortisol und freies Cortisol mit einem Spitzenwert von 30 µg/100 ml 2 - 4 h post operationem nach. Der Cortisolspiegel erreichte erst nach 4 Tagen wieder den normalen Wert von 17 µg/100 ml und nach 6 Tagen den normalen Abendwert (74).
Auch NISHIOKA et al. beobachteten nach Abdominal- und Thorax-Operationen eine signifikante Erhöhung des Gesamtcortisols und einen weit überproportionalen Anstieg des freien Cortisols. Sie erklärten dies mit einer Beeinträchtigung der Cortisol-Bindungskapazität. Praemedikation und Halothan-Applikation verhinderten den Cortisol-Anstieg (103). In Untersuchungen von SANDBERG et al. ergaben sich praeoperativ keine erhöhten Cortisol-Spiegel. Nach Einleitung von Allgemeinnarkosen zeigte sich jedoch ein Anstieg, der sich peri- und postoperativ fortsetzte; bei Spinal-Anaesthesie war während der Operation kein Cortisolanstieg zu beobachten, jedoch erfolgte der Anstieg dann postoperativ (122).
LECKY konnte nach N_2O/Tubocurarin-Narkose ohne Operation einen leichten, wenn auch nicht signifikanten Cortisol-Anstieg beobachten (88).
BERENBAUM et al. fanden bei kleinen Operationen (11), VOSE und MOUDGIL bei Brustbiopsien in Allgemeinnarkose (138) keinerlei Cortisol-Veränderungen. Dies deckt sich mit Untersuchungen von GIERHAKE et al., die eine eindeutige Korrelation zwischen dem Trauma des chirurgischen Eingriffs und dem Grad des Cortisol-Anstiegs nachwiesen.

Ebenso konnten sie zeigen, daß es völlig unerheblich war, welche Narkosetechnik angewandt wurde (70).

Es deutet also alles darauf hin, daß durch die psychischen und physischen Belastungen der Narkose und vor allem der Operation ein Anstieg des Serumcortisols bewirkt wird, was wiederum die beobachtete postoperative Depression immunologischer Reaktionen erklären kann.

4.5 Klinische Bedeutung und Ausblick

Obwohl die bisher vorliegenden klinischen Studien über postoperative Immunsuppression dadurch, daß Praemedikation, Dosis der Anaesthetica, Narkosedauer, Operationsdauer und Operationsdetails wie Grad der Gewebetraumatisierung und Blutverlust nie exakt aufgeschlüsselt und in ihren Wirkungen voneinander getrennt werden konnten, wie dies BRUCE und KAHAN für zukünftige Arbeiten forderten (29), auch dadurch, daß die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, die bei der Anzahl, Verteilung und PHA-Antwort der Lymphocyten durchaus eine entscheidende Rolle spielen, nie beachtet wurde (99, 117), obwohl also die bisherigen Ergebnisse - nicht zuletzt durch kleine Patientenkollektive und teilweise fragwürdige statistische Verfahren bei der Auswertung - noch keinen endgültigen Beweis darstellen, deutet alles darauf hin, daß durch einen operativen Eingriff eine Schwächung der Immunkompetenz des Körpers hervorgerufen wird.
Dies kann, da die Operationswunden fast unvermeidbar mit Keimen kontaminiert werden (28), eine Wundinfektion, aber auch die Entstehung einer Allgemeininfektion begünstigen. Ebenso kann diese postoperative Immunsuppression durch die Störung des empfindlichen immunologischen Gleichgewichts zwischen der körpereigenen Abwehr und einem existierenden Tumor (58) zu Tumorwachstum und Tumorausbreitung führen (86).

Eine entscheidende Rolle bei dieser Immunsuppression scheint die prae-, intra- und postoperative Cortisol-Ausschüttung, als "Stress-Antwort" bezeichnet, zu spielen (139).

Die Zweifel, die MOUDGIL und WADE anmeldeten (102), ob Anaesthetica, besonders Halothan, per se eine Schädigung spezifischer und unspezifischer Immunmechanismen verursachen, werden durch andere Untersuchungen unterstützt. Während im Vergleich mehrerer Narkosetechniken keinerlei Unterschiede hinsichtlich deren Effekte auf die Abwehrmechanismen festgestellt wurden (31, 40, 47, 51, 70), konnte eine eindeutige Korrelation zwischen dem Ausmaß des chirurgischen Traumas und dem Grad der Depression verschiedener immunologischer Parameter nachgewiesen werden (41, 47, 66, 68, 70, 88).

Dies deckt sich mit unseren eigenen Ergebnissen, wonach entsprechend dem geringen chirurgischen Trauma die beobachteten Veränderungen der immunologischen Parameter nur teilweise signifikant waren, und sich zwischen den Effekten der Halothan- und Spinal-Anaesthesie keinerlei Unterschiede beweisen ließen.

Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen für die Klinik: Nicht eine deutliche Zurückhaltung bei der Verabreichung von Anaesthetica, wie sie WINGARD forderte (143), ist angebracht; es sollte vielmehr für eine ausreichende Praemedikation, wodurch der Cortisol-Anstieg gemindert werden kann, und für eine ausreichend tiefe Narkose gesorgt werden, wodurch sich die Auswirkungen des chirurgischen Traumas mildern lassen (88). Dabei bietet vom immunologischen Standpunkt aus keines der gängigen Anaesthesieverfahren Vorteile oder Nachteile.

5. Zusammenfassung

An 21 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, von denen sich 12 einer Herniotomie und 9 einem Varizenstripping nach BABCOCK unterzogen, wurden die Auswirkungen von Allgemeinnarkosen mit Halothan (11 Patienten) und von Spinal-Anaesthesien (10 Patienten) auf immunologische Funktionen des Körpers untersucht.

Als Parameter der Immunkompetenz wurden bei allen Patienten Lymphocytenzahl, Lymphocytentransformation nach Stimulation mit PHA, PWM und Pool-Lymphocyten, Serumspiegel der Complementfaktoren C_3 und C_4 und Serumspiegel der Immunglobuline Ig G, Ig A und Ig M an definierten Zeitpunkten bestimmt: unmittelbar vor Einleitung der Narkose (Ztp.1), unmittelbar postoperativ (Ztp.2), am Abend des Operationstages (Ztp.3) und 5 Tage post operationem (Ztp.4).

Bei allen untersuchten Parametern zeigte sich ein postoperativer Abfall der Werte vom praeoperativen Zeitpunkt 1 bis zum postoperativen Zeitpunkt 3.
Ebenfalls konnte bei allen Parametern ein konsekutiver Wiederanstieg der Werte zum Ztp.4 beobachtet werden.
Diese zuletzt gemessenen Werte 5 Tage post operationem lagen bei fast allen Parametern deutlich über den praeoperativen Ausgangswerten, am ausgeprägtesten bei C_3 und C_4.

Signifikant ($p < 0.05$) waren Abfall und Wiederanstieg bei Überprüfung im Multivarianten Profilvergleich jedoch nur bei prozentualem Lymphocytenanteil, C_3 und C_4 in allen Gruppen, bei Ig G in der Halothan- und der Hernien-Gruppe, bei Ig A in der Halothan-Gruppe, bei Ig M in der Hernien-Gruppe.

Zwischen den beiden Anaesthesiegruppen Halothan-Narkose und Spinal-Anaesthesie ließen sich keinerlei Verlaufsunterschiede nachweisen.

Aufgrund unserer Untersuchungen und der diskutierten Literaturangaben drängt sich die Schlußfolgerung auf, daß der psychische und physische Stress des chirurgischen Eingriffs und nicht die anaesthetischen Agentien für die postoperative Immunsuppression verantwortlich sind.
Eine zentrale Bedeutung hat dabei die gesteigerte Cortisol-Ausschüttung während und nach der Operation.
Durch eine ausreichende Praemedikation und eine suffiziente Anaesthesie lassen sich der Anstieg des Serum-Cortisols und damit auch dessen immunsuppressive Wirkungen vermindern.

Die beiden untersuchten Anaesthesie-Verfahren Allgemeinnarkose mit Halothan und Spinal-Anaesthesie sind in dieser Hinsicht als ebenbürtig anzusehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Agostino, D., Cliffton, E.E.:
Anesthetic effect on pulmonary metastases in rats.
Arch.Surg. 88, 735 - 739 (1964)

2. Alexander, J.W., Moncrieff, J.A.:
Alterations of the immune response following severe thermal injury.
Arch.Surg. 93, 75 - 83 (1966)

3. Alieff, A.:
Immunglobulinspiegel nach Operationen.
Die Gelben Hefte 14, 62 - 64 (1974)

4. Alsheik, H.I., Guinan, P.D., Ablin, R.J., Nourkayhan, S., Bruns, G.R., Sadoughi, N., Bush, I.M.:
The effect of transurethral resection of the prostate on lymphocyte response in patients with prostatic cancer.
J.Urol. 118, 1022 - 1032 (1977)

5. Arturson, G., Högman, C.F., Johannson, S.G.O., Killander, J.:
Changes in immunoglobulin levels in severly burnt patients.
Lancet I, 546 - 548 (1969)

6. Bain, B., Vas, M.R., Lowenstein, L.:
The development of large immature mononuclear cells in mixed leukocytes cultures.
Blood 23, 108 - 116 (1964)

7. Bancewicz, J., Gray, A.C., Lindop, G., (Bell, P.R.F.):
The immunosuppressive effect of surgery - a possible mechanism.
Brit.J.Surg. 60, 314 - 315 (1973)

8. Barnes, B.A., Behringer, G.E., Wheelock, F.C., Wilkins, E.W.:
Postoperative sepsis. Trends and facts influencing sepsis over a 20-year period reviewed in 20.000 cases.
Ann.Surg. 154, 585 - 598 (1961)

9. Baserga, R., Shubik, P.:
Action of cortisone on transplanted and induced tumors in mice.
Cancer Res. 14, 12 - 16 (1954)

10. Beall, G.N., Nagel E.L., Matsui, Y.:
Immunoglobulins in Anesthesiologists.
Anesthesiology 42, 232 (1975)

11. Berenbaum, M.C., Fluck, P.A., Hurst, N.P.:
Depression of lymphocyte response after surgical trauma.
Br.J.Exp.Path. 54, 597 - 607 (1973)

12.Bergmann, S., Borgström, S., Tärnvik, A.:
Lymphocyte response to Phytohaemagglutinin following cholecystectomy.
Acta path.microbiol. sandinav. 75, 363 - 366 (1969)

13. Böyum, A.:
Separation of leukocytes from blood and bone marrow.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 21 (Supplement 97), 1 - 109 (1968)

14. Bonica, J.J., Berges P. U., Morikawa, K.:
Circulatory effects of peridural block.
I. Effects of level of analgesia and dose of lidocaine.
Anesthesiology 33, 619 - 626 (1970)

15. Boyd, E.M.:
Post-anaesthetic leukocytosis.
Canad.Med.Ass.J. 34, 159 - 163 (1936)

16. Braid, D.P., Scott, D.B.:
The systemic absorption of local analgesic drugs.
Brit.J.Anaesth. 37, 394 - 404 (1965)

17. Brinkley, D., Haybittle, J.L.:
Treatment of stage-II carcinoma of the female breast.
Lancet II, 291 - 295 (1966)

18. Bruce, D.L.:
Effect of halothane anesthesia on extravascular mobilization of neutrophils.
J.Cell.Physiol. 68, 81 - 83 (1966)

19. Bruce, D.L.:
Effect of halothane anesthesia on experimental Salmonella peritonitis in mice.
J.Surg.Res. 7, 180 - 185 (1967)

20. Bruce, D.L.:
Halothane inhibition of Phytohemagglutinin - induced transformation of lymphocytes.
Anesthesiology 36, 201 - 205 (1972)

21. Bruce, D.L.:
Immunologically competent anesthesiologists.
Anesthesiology 37, 76 - 78 (1972)

22. Bruce, D.L.:
Normal thymidine entry into halothane-treated lymphocytes.
Anesthesiology 37, 588 - 591 (1972)

23. Bruce, D.L.:
Halothane effect on nuclear volume of PHA treated human lymphocytes.
J.Reticuloendoth.Soc. 15, 497 - 502 (1974)

24. Bruce, D.L.:
Halothane inhibition of RNA and protein synthesis of PHA-treated human lymphocytes.
Anesthesiology 42, 11 - 14 (1975)

25. Bruce, D.L.:
Failure of nitrous exide to inhibit transformation of lymphocytes by Phytohemagglutinin.
Anesthesiology 44, 155 - 156 (1976)

26. Bruce, D.L., Koepke, J.A.:
Changes in granulopoiesis in the rat associated with prolonged halothane anesthesia.
Anesthesiology 27, 811 - 816 (1966)

27. Bruce, D.L., Wingard, D.W.:
The effect of anesthesia on transplant rejection.
Anesthesiology 30, 235 - 236 (1969)

28. Bruce, D.L., Wingard, D.W.:
Anesthesia and the immune response.
Anesthesiology 34, 271 - 282 (1971)

29. Bruce, D.L., Kahan, B.D.:
Effects of anesthesia and surgery on immunity.
in: Immunologic aspects of anesthetic and surgical practice (ed. by Mathieu, A., Kahan, B.D.)
S. 171 - 181, New York: Grune & Stratton. 1975

30. Bruce. D.L., Lin, H.S., Bruce, W.R.:
Effects of anesthetics on the response of normal and abnormal bone marrow cells to cytotoxic drugs.

in: Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics (ed. by Fink, D.R.), S. 251, Baltimore: Williams & Wilkins. 1972

31. Bruce, D.L., Behbahani, P., Land, P.C.:
Lymphocyte reactivity of surgical patients. Paper read at the International Anaesthetics Research Society, March 1976, zitiert nach: Walton, B.: Anaesthesia, surgery and immunology, Anesthesiology 33, 322 - 348 (1978)

32. Bruce, D.L., Eide, K.A., Linde, H.W., Eckenhoff, J.E.:
Causes of death among anesthesiologists: A 20-year survey.
Anesthesiology 29, 565 - 569 (1968)

33. Bruce, D.L., Eide, K.A., Smith, N.J., Seltzer, F., Dykes, M.H.M.:
A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967 - 1971.
Anesthesiology 41, 71 - 74 (1974)

34. Buddecke, E.:
Grundriß der Biochemie.
4. Aufl. Berlin, New York: De Gruyter 1974

35. Buinauskas, P., Mc Donald, G.O., Cole, W.H.:
Role of operative stress on the resistance of the experimental animal to inoculated cancer cells.
Ann.Surg. 148, 642 - 648 (1958)

36. Buinauskas, P., Brown, E.R., Cole, W.:
Inhibiting and enhancing effect of various chemical agents on the rat's resistance to inoculated Walker 256 tumor cells.
J.Surg.Res. 5, 538 - 546 (1965)

37. Cochran, A.J., Spilg, W.G.S., Mackie, R.M., Thomas, C.E.:
Postoperative depression of tumour-directed cell-mediated immunity in patients with malignant disease.
Br.Med.J. 4, 67 - 70 (1972)

38. Cohen, E.N., Belville, J.W., Brown, B.W.:
Anesthesia, pregnancy, and miscarriage:
A study of operating room nurses and anesthesists.
Anesthesiology 35, 343 - 347 (1971)

39. Cohen, E.N. (Chairman), ASA Ad Hoc Committee:
Occupational disease among operating room personnel: A national study.
Anesthesiology 41, 321 - 340 (1974)

40. Cohen, P.J.:
Response of human immunoglobulins to halothane anesthesia and surgery.
Fed.Proc. 31, 534 (1972)

41. Cohnen, G.:
Changes in immunoglobulin levels after surgical trauma.
J.Traum. 12, 249 (1972)

42. Cooper, A.J., Irvine, J.M., Turnbull, A.R.:
Depression of immunological responses due to surgery. A Model in the guinea-pig.
Immunology 27, 393 - 399 (1974)

43. Corbett, T.H., Cornell, R.G., Lieding, K., Endres, J.L.:
Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthesists.
Anesthesiology 38, 260 - 263 (1973)

44. Corbett, T. H., Cornell, R.G., Endres, J.L., Lieding, K.:
Birth defects among children of nurse-anesthesists.
Anesthesiology 41, 341 - 344 (1974)

45. Cruse, P.J.E., Foord, R.:
A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds.
Arch.Surg. 107, 206 - 210 (1973)

46. Cullen, B.F.:
The effect of halothane and nitrous oxide on phagocytosis and human leukocyte metabolism.
Anesth.Analg.Curr.Res. 53, 531 - 536 (1974)

47. Cullen, B.F.:
Relationship of anesthesia and surgical stress to postoperative changes in white blood cell count and depression of lymphocyte transformation.
in: Abstracts of Scientific Papers. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, Park Ridge, Ill., S. 205 - 206 (1974)

48. Cullen, B.F., Chretien, P.B.:
Ketamine and in-vitro lymphocyte transformation.
Anesth.Analg.Curr.Res. 52, 518 - 521 (1973)

49. Cullen, B.F., Haschke, R.H.:
Local anesthetic inhibition of phagocytosis and metabolism of human leukocytes.
Anesthesiology 40, 142 - 146 (1974)

50. Cullen, B.F., Sundsmo, J.S.:
Failure of halothane anesthesia to alter growth of sarcoma in mice.
Anesthesiology 41, 580 - 584 (1974)

51. Cullen, B.F., van Belle, G.:
Lymphocyte transformation and changes in leukocytes count: Effect of anesthesia and operation.
Anesthesiology 43, 563 - 569 (1975)

52. Cullen, B.F., Chretien, P.B., Leventhal, B.G.:
The effect of lignocaine on PHA-stimulated human lymphocyte transformation.
Br.J.Anaesth. 44, 1247 - 1252 (1972)

53. Cullen, B.F., Sample, W.F., Chretien, P.B.:
The effect of halothane on phytohemagglutinin-induced transformation of human lymphocytes in vitro.
Anesthesiology 36, 206 - 212 (1972)

54. Cullen, B.F., Duncan, P.G., Ray-Keil, L.:
Inhibition of cell-mediated cytotoxicity by halothane and nitrous oxide.
Anesthesiology 44, 386 - 390 (1976)

55. Dittrich, A., Dittrich, K.:
Immunglobuline und Operationen.
Die Gelben Hefte 15, 118 - 121 (1975)

56. Doenicke, A.:
Persönliche Mitteilung

57. Dougherty, T.F., Frank, J.A.:
The quantitative and qualitative responses of blood lymphocytes to stress stimuli.
J.Lab.&Clin.Med. 42, 530 - 537 (1953)

58. Duncan, P.G., Cullen B.F.:
Anesthesia and immunology.
Anesthesiology 45, 522 - 538 (1976)

59. Duswald, K.H., Ring, J., Schildberg, F.W., Brendel, W.:
Verhalten von Ig G, Ig A und Ig M bei aseptischen und septischen postoperativen Verläufen.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chirurg. Forum
68, 68 - 71 (1976)

60. El Rifi, K., Bacon, B., Mehigan, J., Hoppe, E., Cole, W.H.:
Increased incidence of pulmonary metastases after celiotomy: Counteraction of heparin.
Arch.-Surg. 91, 625 - 629 (1965)

61. Espanol, T., Todd, G.B., Soothill, J.F.:
The effect of anesthesia on the lymphocyte response to phytohaemagglutinin.
Clin.exp.Immunol. 18, 73 - 79 (1974)

62. Farnes, P., Barker, B.E., Brownshill, L.E., Fanger, H.:
Mitogenic activity in Phytolacca americana (Pokeweed).
Lancet, II, 1100 - 1101 (1964)

63. Farrell, M.F., Day, N.K., Tsakraklides, V., Good, R.A., Day, S.B.:
Study of lymphocyte depletion and serum complement perturbations following acute burn trauma.
Surgery, 73, 697 - 705 (1973)

64. Fisher, B., Fisher, E.R.:
Effect of surgical trauma on growth of experimental induced hepatic metastases.
Ann.Surg. 150, 731 - 735 (1959)

65. Frederickson, E.L., Humphrey, L.J.:
An in vitro study of halothane on the production of antibodies by white blood cells.
in: Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics (ed. by Fink, E.R.), S. 261 - 266, Baltimore: Williams & Wilkins 1972

66. Fuller, J.M., Keyser, J.W.:
Serum Immunoglobulins after surgical operation.
Clin.Chem. 21, 667 - 671 (1975)

67. Gaylord, H.R., Simpson, B.T.:
The effect of certain anesthetics and blood loss upon the growth of transplanted mouse cancer.
J.Cancer Res. 1, 379 - 382 (1916)

68. Gierhake, F.W., Klapp, S., Ruscher, I., Scheld, H.:
Elimination of suppressive effects of operations on the immune system in the prevention of postoperative infection.
International College of Surgeons, Athen, 1976, S. 1209 - 1211

69. Gierhake, F.W., Plock-Kömnick, D., Torrau, E., Heide, K., Schaper, G.:
Postoperative Verminderung der Immunglobuline und des Komplements und ihre mögliche Bedeutung für infektiöse Komplikationen.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 385 - 389 (1973)

70. Gierhake, F.W., Johannsen, R., Stöcker, R., Rickmeyer, L., Ebert, K.P., Meyer-Hoepfel, W., Meyer-Hoepfel, L.:
Immunosuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzung.
Immunität und Infektion 3, 116 - 124 (1975)

71. Goodman, J.S., Schaffner, W., Collins, H.A., Battersby, E.J., Koenig, M.G.:
Infection after cardiovascular surgery.
New Engl.J.Med. 278, 117 - 123 (1968)

72. Gordon-Taylor, G.:
On cancer of the breast.
Annals of the Royal College of Surgeons
2, 60 - 65 (1948)

73. Green, C.D., Eastwood, D.W.:
Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoiesis in rats.
Anesthesiology 24, 341 - 345 (1963)

74. Hamanaka, Y., Manabe, H., Tamaka, H., Monden, Y., Uozumi, T., Matsumotu, K.:
Effects of surgery on plasma levels of cortisol, corticosterone and non-protein-bound-cortisol.
Acta Endocrin. 64, 439 - 451 (1970)

75. Humphrey, L.J., Wingard, D.W., Lang, R.:
Effect of halothane on spleen cells: in vitro studies on reversibility of immunosuppression.
Surgery 65, 939 - 942 (1969)

76. Humphrey, L.J., Wingard, D.W., Lang, R.:
The effect of surgery and anesthesia on the immunologic responsiveness of the rat.
Surgery 65, 946 - 951 (1969)

77. Jackson, S.H.:
The metabolic effect of halothane on mammalian hepatoma cells in vitro: II. Inhibition of DNA synthesis.
Anesthesiology 39, 405 - 409 (1973)

78. Jackson, S.H., Epstein, R.A.:
The metabolic effect of nonvolatile anesthetics on mammalian hepatoma cells in vitro: I. Inhibition of cell regulation.
Anesthesiology 34, 409 - 414 (1971)

79. Jerne, N.K., Nordin, A.A., Henry, G.:
The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells.
in: Cell-bound Antibodies (ed. by Amos, B. and Kaprowski, H.), Geneva: Wistar-Institute 1963

80. Jubert, A.V., Lee, E.T., Hersh, E.M., Mc Bride, C.M.:
Effects of surgery, anesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence.
J.Surg.Res. 15, 399 - 403 (1973)

81. Kanto, J., Vapaavuori, M., Viljanen, M.K.:
Mitogen-induced lymphocyte transformation after general anesthesia.
Br.J.Anaesth. 46, 733 - 735 (1974)

82. Kay, J.E.:
Early effects of phytohaemagglutinin on lymphocyte RNA synthesis.
European J. Bioch. 4, 225 - 232 (1968)

83. Kent, J.R., Geist, S.:
Lymphocyte transformation during operations with spinal anesthesia.
Anesthesiology 42, 505 - 508 (1975)

84. Koenig, A., Koenig, U.D., Stöckel, H.:
Anaesthesie und Immunologie. Eine Übersicht.
Prakt.Anaesth. 13, 415 - 429 (1978)

85. Krant, M.J., Manskopf, G., Brandrup, C.S., Madoff, M.A.:
Immunologic alterations in bronchogenic cancer.
Cancer 21, 623 - 631 (1968)

86. Kumar, S., Taylor, G.:
Effect of surgery on lymphocytotoxicity against tumour cells.
Lancet II, 1564 - 1565 (1974)

87. Lackner, F.:
Untersuchung von Parametern der zellulären und humoralen Abwehr gegen bakterielle Infektionen während Herzoperationen mit der Herzlungenmaschine.
Acta Chirurg.Austriaca, Suppl. 16, 2 - 16 (1975)

88. Lecky, J.H.:
Anesthesia and the immune system.
Symposium on Recent Development in Anesthesia.
Surgical Clinics of North America 55,
795 - 799 (1975)

89. Lecky, J.H., Twomey, P.L., Hume, R., Chretien, P.B.:
The effects of N_2O-morphine-anesthesia on white cell function in human volunteers.
in: Abstracts of Scientific Papers. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, S. 203 - 204, Park Ridge, Ill.: 1974

90. Lerber, A. von:
Über die Einwirkung der Äthernarkose auf Blut und Urin.
Inaug.Diss.Bern, Basel: Verlagsdruckerei 1896

91. Levin, M., Silverton, J., Brechner, V.L.:
A comparison of the effect of halothane and ketamine anesthesia on PHA-induced transformation of human leukocytes in vivo.
in: Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists, S. 99 - 100, Boston: 1972

92. Linde, H.W., Bruce, D.L.:
Occupational exposure of anesthesists to halothane, nitrous oxide and radiation.
Anesthesiology 30, 363 - 368 (1969)

93. Ling, N.R.:
Lymphocyte Stimulation.
Amsterdam: North Holland 1975

94. Lundy, J., Lovett, E.J., Hamilton, S., Conran, P.:
Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases.
Cancer 41, 827 - 830 (1978)

95. Mathews, E.T., Ford, C., Newman, C.:
The effect of anaesthesia and surgery on B- and T-lymphocytes.
in: Stress-free Anaesthesia, Royal Society of Medicin International Congress an Symposium, Series No. 3, S. 71 - 74
London: Academic Press Inc. 1978

96. Maurer, F.:
Inaugural-Dissertation (in Vorbereitung)

97. Merck, E.:
Klinisches Labor
Darmstadt: E. Merck, 12. Aufl. 1974

98. Miller, D.G.:
The immunologic capability of patients with lymphoma.
Canc.Res. 28, 1441 - 1448 (1968)

99. Mills, J.A.:
Phytohemagglutinin stimulation of human lymphocytes.
in: Immunologic Aspects of anesthetic and surgical practice (ed. by Mathieu, A. and Kahan, B.D.), S. 33 - 41, Mew York: Grune & Stratton 1975

100. Morrison, D.F.:
Multivariante statistical methods
New York: Mc Graw-Hill 1967

101. Moudgil, G.L.:
Influence of halothane on mortality from murine hepatitis virus (MHV_3)
Br.J. Anaesth. 45, 1236 (1973)

102. Moudgil, G.C., Wade, A.G.:
Anaesthesia and Immunocompetence.
Br.J. Anaesth. 48, 31 - 39 (1976)

103. Nishioka, K., Levy, A.A., Dobkin, A.B.:
Effect of halothane and methoxyfluorane anaesthesia on plasma cortisol concentrations in relation to major surgery.
Can.Anaesth.Soc.J. 15, 441 - 457 (1968)

104. Nowell, P.C.:
Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes.
Canc.Res. 20, 462 - 466 (1960)

105. Nunn, J.F., Sharp, J.A., Kimball, K.L.:
Reversible effect of an inhalational anaesthetic on lymphocyte motility.
Nature 226, 85 - 86 (1970)

106. Nunn, J.F., Lovis, J.D., Kimball, K.L.:
Arrest of mitosis by halothane.
Br.J.Anaesth. 43, 524 - 530 (1974)

107. Oyama, T.:
Endocrine response to anaesthetic agents.
Br.J.Anaesth. 45, 276 - 281 (1973)

108. Park, S.K., Brody, J.I., Wallace, H.A., Blakemore, W.S.:
Immunosuppressive effect of surgery.
Lancet I, 53 - 55 (1971)

109. Parker, D.J., Cantrell, J.W., Karp, R.B., Stroud, R.M., Digerness, S.B.:
Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass.
Surgery 71, 824 - 827 (1972)

110. Powell, J.N., Radford, S.G.:
Immunosuppressive effect of surgery.
Lancet II, 1091 (1971)

111. Riddle, P.R.:
Disturbed immune reactions following surgery.
Br.J.Surg. 54, 882 - 886 (1967)

112. Riddle, P.R., Berenbaum, M.C.:
Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohaemagglutinin.
Lancet I, 746 - 748 (1967)

113. Ritzman, S.E., Mc Clung, C., Falls, D., Larson, D.L., Abston, S., Goldman, A.S.:
Immunoglobulin levels in burned patients.
Lancet I, 1152 - 1153 (1969)

114. Roitt, I.M.:
Leitfaden der Immunologie.
Darmstadt: Steinkopff 1977

115. Roitt, I.M., Greaves, M.F., Torrigiani, G., Brostoff, J., Playfair, J.H.L.:
The cellular basis of immunological responses. A Synthesis of some current views.
Lancet II, 367 - 371 (1969)

116. Roizen, M.F., Moss, J., Henry, D.P., Kopin, I.J.:
Effects of halothane on plasma catecholamines.
Anesthesiology 41, 432 - 439 (1974)

117. Rosenthal, M., Steinmann, A.:
Lebensalter und Immunität: I. Lymphocytenpopulationen im peripheren Blut verschiedener Altersgruppen.
Dtsch.med.Wschr. 103, 409 - 412 (1978)

118. Roth, J.A., Golub, S.H., Grimm, E.A., Eilber, F.R., Morton, D.L.:
Effect of surgery on in vitro lymphocyte function.
Surgical Forum 25, 102 - 104 (1974)

119. Rubin, G.:
The influence of alcohol, ether, and chloroform on natural immunity in its relation to leukocytosis and phagocytosis.
J.Inf.Dis. 1, 425 (1904)

120. Saba, T.M., Di Luzio, N.R.:
Surgical stress and reticuloendothelial function.
Surgery 65, 802 - 807 (1969)

121. Salo, M., Vapaavuori, M.:
Peripheral blood T- and B-lymphocytes in operating theatre personnel.
Br.J.Anaesth. 48, 877 - 880 (1976)

122. Sandberg, A.A., Eik-Nes, K., Samuels, L.T., Tyler, F.H.:
The effects of surgery on the blood levels and metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in man.
J.Clin.Invest. 33, 1509 - 1516 (1954)

123. Schatten, W.E., Kramer, W.M.:
An experimental study of postoperative tumor metastases.II.Effects of anesthesia, operation and cortisone administration on growth of pulmonary metastases.
Cancer 11, 460 - 462 (1958)

124. Schmidt, R.M., Rosenkranz, H.S., Ryan, J.F.:
Inhibition of DNA synthesis by lidocaine and procaine.
Experientia 27, 261 - 262 (1971)

125. Schutte, M., Di Camelli, R., Murphy, P., Sadove, M., Gewurz, H.:
Effects of anesthesia, surgery and inflammation upon host defense mechanisms.
I. Effects upon the complement system.
Int.Arch.Allergy appl. Immun. 48, 706 - 720 (1975)

126. Schweizer, M.:
Studies on the redistribution of leukocytes. I. Variations in the white-cell count in cats subjected to operative procedure.
Quarterly Journ. Exp. Physiol. and Cognate Medical Sciences 22, 295 - 307 (132)

127. Seaman, A.J., Starr, A.:
Febrile postcardiotomy lymphocytic splenomegaly: A new entity.
Ann.Surg. 156, 956 - 960 (1962)

128. Shnider, S.M., Way, E.L.:
Plasma levels of Lidocaine (xylocaine) in mother and newborne following obstetrical cunduction anesthesia.
Anesthesiology 29, 951 (1968)

129. Slade, M.S., Simmons, R.L., Yunis, E., Greenberg, L.J.:
Immunodepression after major surgery in normal patients.
Surgery 78, 363 - 372 (1975)

130. Slawikowski, G.J.M.:
Tumor development: Adrenalextomized rats given inoculations of aged tumor cells after surgical stress.
Canc.Res. 20, 316 - 320 (1960)

131. Smith, D.R.:
A syndrome resembling infectious mononucleosis after open-heart surgery.
Br.Med.J. I, 945 - 948 (1964)

132. Southham, C.M.:
The immunologic status of patients with nonlymphomatous cancer.
Canc.Res. 28, 1433 - 1440 (1968)

133. Sturrock, J.E., Nunn, J.F.:
Mitosis in mammalian cells during exposure to anesthetics.
Anesthesiology 43, 21 - 33 (1975)

134. Sturrock, J.E., Nunn, J.F.:
Cytotoxic effects of procaine, lignocaine and bupivacaine.
Br.J.Anaesth. 51, 273 - 281 (1979)

135. Trevino, E., Gines, S.:
in: Dissemination of Cancer. Prevention and Therapy (ed. by Cole, W.H., Mc Donald, C.O., Roberts, S.S), S. 262,
New York: Appleton-Century-Crofts 1961

136. Viljanen, M., Kanto, J., Vapaavouri, M., Toivanen, P.:
Immunosuppression by halothane.
Br.Med.J. II, 300 - 301 (1973)

137. Vose, B.M., Moudgil, G.C.:
Effect of surgery on Tumour-directed leukocyte responses.
Br.Med.J. I, 56 - 58 (1975)

138. Vose, B.M., Moudgil, G.C.:
Postoperative depression of antibody-dependent lymphocyte cytotoxicity following minor surgery and anaesthesia.
Immunology 30, 123 - 128 (1976)

139. Walton, B.:
Anaesthesia, surgery and immunology.
Anaesthesia 33, 322 - 348 (1978)

140. Walton, B., Dumonde, D.C., Williams, C., Jones, D., Strunin, J.M., Layton, J.M., Strunin, L., Simpson, R.:
Lymphocyte transformation. Absence of increased responses in alleged halothane jaundice.
JAMA 225, 494 - 498 (1973)

141. Weisbecker, L.:
Die Nebennierenrindenhormone.
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie (ed. von Keidel, W.D.), S. 8/9 - 8/12, Stuttgart: Thieme 1974

142. Wingard, D.W.:
The in vivo effect of halothane on rat splenic lymphocytes.
Anesth.Analg.Curr.Res. 52, 73 - 78 (1973)

143. Wingard, D.W.:
Anesthesia, surgery and infection.
in: Immunologic Aspects of Anesthetic and Surgical Practice (ed. by Mathieu, A. and Kahan, B.D.), S. 183-187, New York: Grune & Stratton 1975

144. Wingard, D.W., Humphrey, L.J.:
Depression of antibody production by halothane: A dose response.
Anesthesiology 30, 353 (1969)

145. Wingard, D.W., Lang, R., Humphrey, L.J.:
Effect of anesthesia on immunity.
J.Surg.Res. 7, 430 - 432 (1967)

Danken möchte ich:
Herrn Dr. K. F. "B." Baur für die Anregung zu dieser Arbeit und große organisatorische Hilfe, Herrn Professor Dr. V. Hempel für freundlichste Unterstützung und Beratung, Herrn Dr. P. Wernet für die Überlassung eines Laborplatzes im DFG-Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Herrn Dr. G. Pawelec und Mitarbeitern für Anleitung und Hilfe bei den immunologischen Laborarbeiten, Herrn Dr. D. Schenzle für die Beratung bei der statistischen Auswertung, Frau Diplom-Informatikerin C. Maucher für die Durchführung der statistischen Berechnungen und zuletzt und zuallererst dem langjährigen Freund und Kollegen Franz Maurer für die optimale Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 10. September 1955 wurde ich, Ekkehard Christoph Jehle, als Sohn des Manfred Lorenz Jehle und der Ruth Johanna, geb. Mögle in Neckarhausen, Kreis Nürtingen, geboren.
Von 1962 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Neckarhausen, Kreis Nürtingen, von 1965 bis 1966 die Volksschule in Bickelsberg, Kreis Balingen, von 1966 bis 1967 das Progymnasium in Rosenfeld, Kreis Balingen und von 1967 bis zum Abitur im Jahre 1974 das Gymnasium in Balingen.
Nach Ableistung des Zivildienstes im Altenpflegeheim "Haus am Österberg" in Tübingen begann ich im Wintersemester 1975 das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
Ärztliche Vorprüfung im August 1977, 1. Teil der Ärztlichen Prüfung im März 1979, 2. Teil der Ärztlichen Prüfung im August 1980. Praktisches Jahr (Wahlfach Anaesthesie) im Kreiskrankenhaus Reutlingen von April 1981 bis März 1982. 3. Teil der Ärztlichen Prüfung bestanden am 28.4.1982 in Reutlingen.
Approbation als Arzt am 5.5.1982.